UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 N° 87

QUELQUES PROBLÈMES BIOLOGIQUES POSÉS PAR LE TRAITEMENT DES FIÈVRES TYPHOIDES PAR LA CHLOROMYCÉTINE

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

Pierre-Georges BILLAUD

MEMBRES DU JURY

MM. ANDRIEU, *Président.*
DARNAUD, LAPORTE, *Assesseurs.*
Mme ENJALBERT.
M. POULHES, *Suppléant.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly, 6

1950

BILLAUD (Pierre-Georges).

Quelques problèmes biologiques posés par le traitement des fièvres typhoïdes par la chloromycétine.

Impr. Delmas, Bordeaux, 1950, gr. in-8°, 75 pages.

(*Thèse Médecine*, 1950, N° 87).

BILLAUD (Pierre-Georges).

Quelques problèmes biologiques posés par le traitement des fièvres typhoïdes par la chloromycétine.

Impr. Delmas, Bordeaux, 1950, gr. in-8°, 75 pages.

(*Thèse Médecine*, 1950, N° 87).

BILLAUD (Pierre-Georges).

Quelques problèmes biologiques posés par le traitement des fièvres typhoïdes par la chloromycétine.

Impr. Delmas, Bordeaux, 1950, gr. in-8°, 75 pages.

(*Thèse Médecine*, 1950, N° 87).

BILLAUD (Pierre-Georges).

Quelques problèmes biologiques posés par le traitement des fièvres typhoïdes par la chloromycétine.

Impr. Delmas, Bordeaux, 1950, gr. in-8°, 75 pages.

(*Thèse Médecine*, 1950, N° 87).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0039

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950 N° 87

QUELQUES PROBLÈMES BIOLOGIQUES POSÉS PAR LE TRAITEMENT DES FIÈVRES TYPHOIDES PAR LA CHLOROMYCÉTINE

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1950

PAR

Pierre-Georges BILLAUD

MEMBRES DU JURY

MM. ANDRIEU, *Président.*
DARNAUD, LAPORTE, Mme ENJALBERT. *Assesseurs.*
M. POULHES, *Suppléant.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, place Saint-Christoly, 6

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. LEFEBVRE.

ASSESSEUR ..... BRUSTIER.

Doyens honoraires . GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DISPAL. MM. MÉRIEL.
LAFFORGUE. CLERMONT.
MM. GARIPUY. SERR.
RIBAUL. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale ..	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale.	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie.	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie ...	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle ..	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des maladies de la tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires.	FABRE (P.).
Matière générale ...	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique O.-R.-L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique ..	VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine sociale ...	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles .	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
Potanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie biologique ..	MM. POLONOVSKI.
Physique médicale ..	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD.
	GÉRAUD.
	DARDENNE.
	LAPORTE (J.).
	BAUDOT.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physique médicale ..	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIÉ.
Chirurgie	RIEUNAU.
	DIEULAFÉ.
	DAMBRIN (P.).
Odonto-stomatologie.	CADENAT.
Oto-rhino-laryngologie	CLAUX.
Urologie	LHEZ (Ch. de f.).

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Chimie biologique ..	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique.	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale ...	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique .	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)	BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)	CAUJOLLE.
Bactériologie et hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUIER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiatrie	GAYRAL.

Secrétaire de la Faculté M. ARGILAS.

La Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

A MA MERE

A MES SŒURS

A MON BEAU-FRERE

A MON AMI Roger BIRABEN

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES

Au Médecin Commandant VAILLANT

Avec notre souvenir et notre reconnaissance pour la formation clinique que nous avons acquise sous ses ordres lors de nos services en Indochine.

A MES CHEFS ET CAMARADES DES CAMPAGNES
DE FRANCE ET D'INDOCHINE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

Chevalier de la Légion d'honneur,
Professeur de Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.

Dont le bienveillant accueil et les conseils nous ont permis de recueillir les observations nécessaires à l'élaboration de cette étude. Avec nos sentiments reconnaissants et respectueux.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur J. AVERSENQ

Chef de travaux de Bactériologie.

A Monsieur le Docteur LEVRAT

Assistant de Bacteriologie.

A Monsieur le Docteur MONNIER

Chef de clinique à la Faculté.

En remerciement des conseils qu'il nous a amicalement prodigués au cours de nos recherches de laboratoire.

A Mademoiselle GONTIER

Chef de laboratoire de la Clinique de M. le Professeur TAPIE,

Qui nous a formé dans son laboratoire d'Hématologie.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur agrégé DARNAUD

Avec notre sincère gratitude pour la pratique qu'il nous a permis d'acquéri

Monsieur le Professeur agrégé LAPORTE

Nous tenons à lui exprimer nos sentiments de reconnaissance pour l'intérêt bienveillant qu'il nous a porté durant le cours de nos études.

Madame le Professeur agrégé ENJALBERT

Maître de conférences agrégé de Bactériologie.

En hommage reconnaissant pour l'aide efficace qu'elle nous a apportée.

Monsieur le Professeur agrégé POULHÈS

Qui nous fait le grand honneur de bien vouloir être notre juge.

INTRODUCTION

A l'occasion de l'épidémie de typhoïde qui sévit en France au cours des années 1949-1950, et dont notre région fut partiellement épargnée en vertu des mesures très sévères de prophylaxie et d'hygiène, notre Maître, le Professeur Andrieu, soucieux des problèmes suscités par la thérapeutique de la chloromycétine, nous a chargé d'approfondir certains résultats.

Pour ce il nous a ouvert largement les portes de son Service des contagieux et mis à notre disposition les ressources de son Laboratoire de bactériologie.

Grâce aux conseils prodigués par notre Maître et aux facilités d'observations accordées, nous avons pu étudier les modalités d'action de la chloromycétine dans le traitement des fièvres typhoïdes, rechercher la sensibilité aux antibiotiques des germes en cause dans ces diverses infections, déterminer s'il y avait ou non intérêt à associer plusieurs antibiotiques, contrôler de même par des séries de dosages la répartition dans l'organisme, la concentration humorale et l'élimination de la chloromycétine en cours de traitement.

Nous nous proposons d'exposer dans cette étude les problèmes divers apparus lors de ces observations et d'envisager ceux soulevés par d'autres auteurs.

Dans la première partie, nous décrirons l'aspect général de la fièvre typhoïde, en particulier de sa pathogénie, qui nous permettra de mieux comprendre les raisons avancées expliquant certains accidents de la chloromycétinothérapie, pour passer ensuite à un bref exposé relatif au produit lui-même.

Dans la deuxième partie, nous relaterons les résultats cliniques et biologiques dus à l'usage de la chloromycétine au cours de la thérapeutique.

Nous examinerons, dans notre troisième partie, les problèmes posés tant au point de vue bactériologique qu'immunologique pour tenter d'interpréter les échecs et les complications en cours d'administration de la drogue.

Nous tirerons enfin les conclusions pratiques apportées par l'introduction dans l'arsenal thérapeutique de ce nouvel antibiotique.

PREMIÈRE PARTIE

I. — LA TYPHOIDE. SA PATHOGENIE

Nous nous proposons d'étudier le mécanisme de l'infection typhoparatyphoïdique au cours des différentes étapes de la maladie; et, tout d'abord, suivons le germe à travers l'économie.

Cycle du germe.

Le bacille pénètre dans l'organisme par ingestion. Après une période silencieuse, sans manifestations cliniques, les germes vont franchir les barrières épithéliales et envahir la circulation sanguine : c'est la période septicémique, première phase clinique de la maladie.

Les localisations intestinales, viscérales, vont marquer la deuxième phase; les bacilles disparaissent peu à peu de la circulation, mais continuent à se multiplier dans l'intestin et les organes.

L'immunité s'installe; les germes agresseurs sont détruits et éliminés : c'est la convalescence, puis la guérison.

L'organisme présente dès lors une résistance acquise qui le met à l'abri d'une nouvelle invasion par les germes qui l'ont une première fois agressé. Ces germes pourront toutefois poursuivre leur colonisation dans certains territoires de l'organisme, comme la vésicule biliaire, et, devenus inoffensifs pour leur hôte, constituer cependant un danger de contamination.

Pathogénie.

Avec le bol alimentaire, les bacilles ingérés parviennent jusqu'à l'intestin grêle. Là, malgré la présence de bile conférant une certaine alcalinité, ils ne s'y développent guère, vraisemblablement gênés par la concurrence des saprophytes intestinaux. Ils vont disparaître rapidement.

De Lavergne pense que les bacilles, toujours véhiculés par les aliments, empruntent comme eux la voie lymphatique, conduits jusqu'aux premiers relais des follicules clos et des ganglions mésentériques, au niveau desquels ils provoquent une lymphangite et une adénite réactionnelles. Là, la progression subit un temps d'arrêt, et ce n'est que lentement que l'infection s'étend à toute la chaîne mésentérique, puis gagne le canal thoracique, puis la circulation générale.

Cette étape ganglionnaire, caractéristique de la phase d'incubation, se termine; la phase septicémique commence. Avec elle, les premiers signes cliniques vont apparaître. L'hémoculture peut même être déjà positive avant les premiers signes, car la lymphe contaminée commence à déverser ses germes dans le torrent circulatoire. Les organes envahis vont réagir de façon variée. Les uns, comme la rate, qui ne possède pas de conduit d'excrétion, vont réagir par hypertrophie et lutter sur place contre l'agresseur. Les autres, comme le rein, vont se débarrasser des germes en les éliminant.

Pendant cette période septicémique, les ulcérations des plaques de Peyer signeront le caractère anatomo-pathologique de la maladie.

Ces ulcérations sont attribuées par les classiques à la toxicité ou à la virulence des germes qui se multiplient dans l'intestin.

De Lavergne, remarquant :

— que les bacilles ont déjà depuis vingt jours pris contact avec la muqueuse intestinale et l'ont traversée;
— qu'on ne voit pas d'ulcérations au niveau des autres viscères,

a proposé une explication toute différente :

Lors de la contamination par ingestion, les bacilles ont provoqué au niveau de la muqueuse intestinale une réaction lymphatique inflammatoire par sensibilisation du tissu lymphoïde.

Au moment de la phase septicémique, les bacilles éliminés par la bile reviennent au contact de l'intestin et pénètrent à nouveau dans le tissu lymphoïde. Celui-ci réagit de façon différente : allergique. Une lésion escharotique se produit, interdisant le retour des bacilles dans les lymphatiques, véritable barrière opposée à la voie suivie au cours du cycle premier.

Ainsi, la réaction de sensibilisation déclenchée lors de la première infection donnera lieu, au moment du nouveau passage du bacille au niveau de la muqueuse et des organes lymphatiques, aux lésions caractéristiques de la maladie.

A cette pathogénie allergique, Reilly objecte deux ordres de faits :

— cliniques;
— expérimentaux,

tendant à prouver que ce n'est pas le bacille qui tue, mais la toxine qu'il contient.

Une quantité minime d'endotoxine typhique déposée non plus dans le ganglion, mais au contact du splanchnique, entraîne la mort avec des lésions de la muqueuse intestinale et des plaques de Peyer superposables à celles de la fièvre typhoïde.

Les mêmes lésions peuvent d'ailleurs être obtenues en déposant au contact du splanchnique non plus l'endotoxine typhique, mais de la toxine diphtérique, de la nicotine, des sels de plomb, etc.

Dès lors, on peut admettre :

1° l'origine non microbienne, mais toxique, des lésions intestinales de la fièvre typhoïde;
2° le rôle du sympathique dans le déterminisme des lésions;
3° leur identité avec les lésions dites allergiques.

Nous devons donc considérer la fièvre typhoïde non pas comme une septicémie, mais comme une toxi-infection.

Aux théories de de Lavergne et Reilly, admises en général, s'ajoute une conception récemment proposée par Vincent, qui pose en principe que la typhoïde n'est pas une infection septicémique, mais une maladie d'intoxication. L'immunité qu'elle confère n'est pas une immunité antibactérienne, mais une immunité d'antitoxique.

Cet auteur fait remarquer en effet que :

— les signes cardinaux de l'affection sont de deux ordres :

nerveux;
intestinaux;

— l'hémoculture donne des résultats paradoxaux.

Cette dernière est positive souvent plusieurs jours avant l'apparition des premiers symptômes, alors que le sujet est en apparente bonne santé :

— de façon constante pendant le premier septénaire, correspondant à la phase la plus bénigne;

— de façon inconstante pendant la période la plus grave.

Ces faits conduisent à penser que le bacille typhique, existant notamment, pendant l'incubation, dans le sang, donc, dans l'organisme tout entier, est inoffensif par lui-même. Il n'agit que par ses toxines, qu'il sécrète surtout à partir du deuxième septénaire.

Vincent est donc amené à considérer la fièvre typhoïde comme une maladie essentiellement toxémique. Cette toxémie serait régie par des poisons solubles sécrétés par son bacille pathogène :

— deux toxines :

neurotoxine;
entérotoxine.

Ces toxines ne peuvent pas se mettre en évidence dans les milieux usuels. Seule, l'entérotoxine existe dans certains cas.

Pour les obtenir, il faut s'adresser à des souches récentes

et les cultiver dans des conditions analogues à celles de leur culture *in vivo :*

— par culture en « inoculation protégée »;

— par culture en bouillon faite en sac de collodion inséré dans un péritoine de cobaye.

a) La neurotoxine.

— Son pouvoir pathogène puissant s'éteint en deux heures.

— Obtenue après plusieurs passages sur l'animal, filtrée, puis injectée, tue la souris à la dose de I à II gouttes.

— Cette toxine est hyperlabile, autolabile, thermolabile (55°).

— Détermine chez l'animal une stupeur complète suivie de mort. Sa fragilité excessive explique pourquoi les symptômes nerveux peuvent guérir sans donner lieu à des lésions cérébrales.

b) L'entérotoxine.

— Provoquera diarrhée, lésions viscérales, y compris la tuméfaction et l'ulcération des plaques de Peyer.

— Elle apparaît plus tardivement dans les cultures et reproduit les symptômes abdominaux et viscéraux de la fièvre typhoïde.

— Résistante, se conserve deux à trois mois; thermolabile (85°), elle tue le cobaye en provoquant des lésions intestinales et viscérales importantes, en particulier des surrénales, pouvant expliquer le syndrome cardiovasculaire.

L'activité et l'abondance respectives de ces deux toxines varient suivant les souches, comme on le constate chez les malades, et suivant les épidémies, et comme on l'observe aussi dans la diphtérie et le tétanos.

II. — LA CHLOROMYCETINE

A la même époque, deux groupes de chercheurs du Laboratoire de recherches Parke Davis et C^ie^, étudiant les microorganismes du sol, parvinrent à isoler un même champi-

gnon, dont ils purent extraire un nouvel antibiotique : la chloromycétine. Cette extraction réalisée par Ehrlich des cultures de ce champignon a pu être étudiée au point de vue chimique. De formule relativement simple, sa synthèse fut réalisée, sa production commerciale, entreprise primitivement aux Etats-Unis, l'est depuis quelques mois en France, sous le nom de Tifomycine.

Le streptomyces qui produit la chloromycétine fut isolé d'un prélèvement effectué près de Caracas, dans le Vénézuela, d'où son nom *Streptomyces Venezuela*. En vue de rechercher le spectre d'activité antibactérienne, cet organisme fut ensemencé en stries au centre de boîtes de gélose. Après un temps d'étuve pour permettre sa pousse, on ensemença en stries perpendiculaires divers germes microbiens. Les zones d'inhibition des organismes testés furent mesurées en millimètres. Cette expérience montra la production de substances particulièrement actives contre certains Gram —, plus ou moins vis-à-vis d'autres germes Gram +. L'extraction de cette substance à l'échelon industriel fut décidée après son étude expérimentale et la recherche de sa toxicité [3].

La chloromycétine se présente comme une poudre blanche, de goût très amer, très peu soluble dans l'eau (2,5 mg par cm^3 à 25°), mais plus soluble dans les solvants organiques : surtout le propylène glycol à 70 %, dans lequel sa solubilité est de 60 mg par cm^3; dans le propylène glycol pur, elle atteint 150 mg par cm^3, le tout à 25°.

Sa formule chimique est relativement simple.

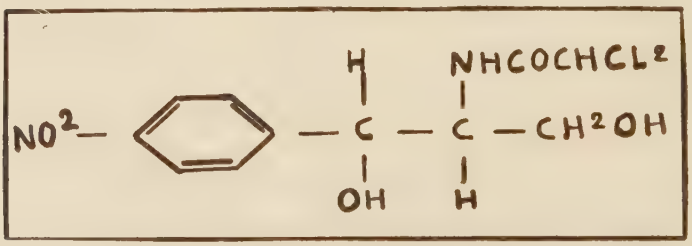

Fig. 1.

C'est le D-thréo-2-Dichloracétamido-1-p-nitrophényl-1-3-propanédiol; elle n'est pas détruite par l'ébullition et son point de fusion est à 150°. Il existe quatre isomères de ce corps; un seul, le D-thréo, possède une réelle activité.

Médecine expérimentale.

(Laboratoire de recherches Parke Davis.)

Recherche de sa toxicité.

Pour les petits animaux. — Administrée, par voie intraveineuse, à des souris blanches, en solution dans du propylène glycol, la dose maxima tolérée était de 200 mg par kg; la dose mortelle était d'environ 245 mg par kg.

Par voie orale, la chloromycétine, à la dose de 1 g par kg, déterminait chez quelques animaux une dépression, suivie d'un rétablissement complet dans les vingt-quatre heures. A des doses de 1,25 g/kg, on notait des tremblements et un certain degré de prostration, qui rétrocédaient par la suite.

Des doses de 200 mg par kg et par jour, par voie sous-cutanée, en solution dans du propylène glycol, furent bien tolérées pendant douze jours chez la souris. On notait seulement un fléchissement de la courbe pondérale et des ulcérations locales survenant à l'endroit des injections.

Des lapins tolèrent des doses de 100 mg par kg et par jour à raison de 2 injections sous-cutanées par jour.

Chez les chiens. — Deux chiens reçurent des doses de 50 et 100 mg par kg, injectées par voie intraveineuse, à raison d'environ 3,5 ml par minute. On n'observa aucun symptôme grave, à l'exception d'une élévation transitoire de la température du corps environ une heure après l'injection. Le retour à la normale s'effectua en quelques heures.

Effets sur la tension artérielle.

Une dose de 12,5 mg par kg injectée au rythme de 100 mg par minute ne produit aucun effet. Des doses de 25, 50 et 100 mg/kg au même rythme d'injection déclenchent *une chute de la pression sanguine* de l'ordre de 15, 40, 60 %

respectivement et un retour à la normale en huit, dix et vingt minutes. Une dose de 150 mg par kg injectée au rythme de 450 mg par minute détermine une *mort rapide*, conséquence d'une brusque chute de la tension artérielle et d'un arrêt respiratoire.

Le spectre antibactérien.

Les premiers, Joslyn et Burkholder [32] établirent *in vitro* un spectre d'activité antimicrobienne. Voici un résumé de leurs premières études.

	Concentration en gamma par cm3	Taux d'inhibition observé
	—	—
Brucella abortus	2	100 %
Escherichia coli	0,33	50 %
Klebsiella pneumoniae	0,33	50 %
Mycobacterium tuberculosis (souche H37 Rv)	12,5	50 %
Proteus	0,33	100 %
Salmonella schottmüleri	0,33	50 %
Shigella paradysenteriae (Sonne)	7,2	50 %
Staphylococcus aureus	1	50 %

D'autre part, Smadel et Jackson [31] montrèrent son activité dans les infections expérimentales réalisées sur l'embryon de poulet et la souris par différentes espèces de rickettsies : *Rickettsia prowaseki*, *orientalis*, *mooseri* et *Derma centroxenus rickettsi*, ainsi que par le virus de la psittacose.

C'est à Kuala-Lumpur, en Malaisie, où éclata une épidémie de typhus des broussailles, que fut expérimentée la chloromycétine sur une vaste échelle. C'est en Malaisie également, et tout à fait par hasard d'ailleurs, qu'on a constaté l'efficacité du produit dans le traitement des fièvres typhoïdes. Les recherches ultérieures menées par Smadel montrèrent alors l'action de la chloromycétine sur le *bacille d'Eberth*, le bacille de Bordet-Gengou, le vibrion cholérique.

Germes testés	Concentration en gamma par cm3	Taux d'inhibition observé
—	—	—
Bacille d'Eberth	0,25	50 %
	3 à 6	100 %
Bacille de Bordet-Gengou	0,2	100 %
Bacille de la tularémie	0,4	100 %

Sa répartition dans l'organisme.

L'emploi avec succès d'un antibiotique dépend du maintien, pendant une période adéquate, d'une concentration convenable dans son rayon d'action. La réalisation de ce but est fonction dans une large mesure de la méthode, et la fréquence d'administration de l'emploi d'une préparation appropriée. Le hasard intervenait autrefois pour une bonne part dans ces mesures. De telles questions ont, au cours de ces dernières années, attiré beaucoup plus d'attention. La mesure de la concentration dans l'organisme de l'antibiotique a permis de contrôler divers modes d'administration et de réaliser des progrès rapides.

La fréquence optima des doses, c'est-à-dire le taux d'administration optimum, est fonction de la rapidité d'élimination du produit. Sa disparition du sang dépend de sa destruction même, de son assimilation par les tissus variés et son élimination dans l'urine, les fèces, etc. L'importance relative de ces facteurs varie beaucoup. Le laboratoire a un rôle de premier plan à jouer dans l'établissement de la posologie de tout antibiotique.

Les nouveaux produits introduits récemment auraient connu des succès beaucoup moins grands si leur application pratique avait obéi uniquement aux vieilles méthodes empiriques de tâtonnements.

Pour notre part, nous avons, chez la plupart de nos malades, pratiqué des dosages de chloromycétine dans le sang et les urines à des horaires variés de la thérapeutique pour vérifier :

1° si la concentration sanguine en antibiotique s'avérait suffisante pour exercer dans le temps une action bactériostatique efficiente;

2° si l'élimination par l'émonctoire rénal ne dépassait pas les chiffres ordinaires.

Nous avons, pour ce faire, utilisé la technique de dilutions en série, sur milieu de sureau, que nous exposerons par ailleurs à l'occasion de la recherche de la sensibilité des germes.

Voici quelques courbes figurant les concentrations dans le sang et les urines en fonction du temps :

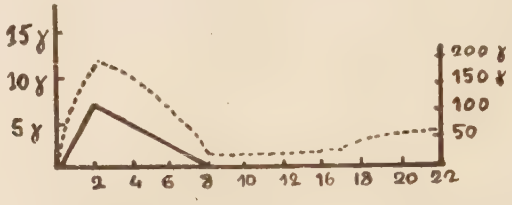

Fig. 2. — Courbes des concentrations humorales en chloro après absorption d'une dose de 0,50 g.

Ces courbes mettent en lumière :

1° La rapidité d'absorption par la voie gastro-intestinale; la concentration est appréciable une demi-heure après l'absorption et atteint son maximum deux heures après.

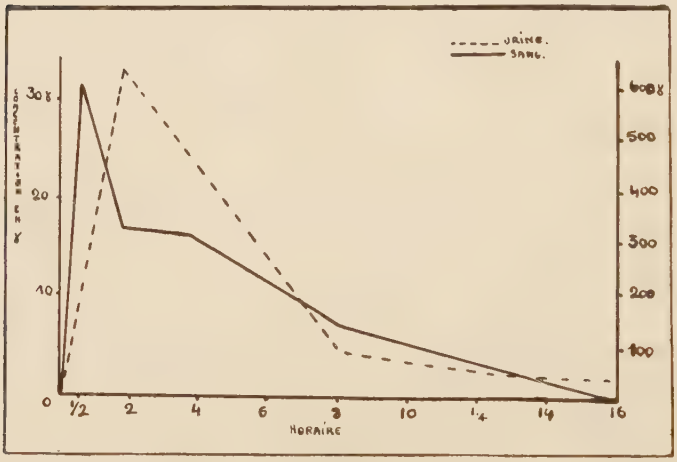

Fig. 3. — Après absorption de 2 g.

2° La chute rapide de la concentration qui tombe à la moitié de sa valeur maxima vers la sixième heure et tend à s'annuler vers la huitième heure après la prise de la drogue.

3° Le rapport :

$$\frac{\text{quantité absorbée (en g)}}{\text{concentration maxima dans le sérum (en gamma)}}$$

est voisin d'une constante comprise entre 17 et 20.

Concentration dans les différents organes.

Les dosages faits par Glazko, Wolf et Bratton dans les différents organes chez le rat, le chien, le cobaye montrent une répartition inégale dans l'organisme. Voici les chiffres donnés par ces auteurs et obtenus chez le chien après injection sous-cutanée d'une dose unique correspondant à 35 mg par kg de poids.

Ces dosages furent pratiqués par des méthodes chimiques.

	1 h. 30 après l'injection	3 h. après l'injection
Rein	5,2	2,7
Foie	3,9	3,2
Poumon	2	1
Rate	1,8	1,1
Cœur	1,5	0,9
Muscle	1,1	0,9
Cerveau	0,7	0,6
Liquide céphalo-rachidien	0,3	0,7
Bile	41,6	41,5
Plasma	1	1

Il ressort également de ces dosages que l'antibiotique atteint une concentration plus élevée dans les globules rouges que dans le plasma.

La posologie.

Utilisée habituellement, est de 0,05 g par kg de poids du corps et par jour. La posologie nous intéressera au premier chef dans la discussion de certaines complications ou d'accidents toxiques. Nous en traiterons longuement par ailleurs.

Son activité thérapeutique.

Signalons son action particulièrement efficace dans le traitement des typhus, de la fièvre typhoïde et de la pneumonie à virus.

DEUXIÈME PARTIE

I. — LE TRAITEMENT DE LA TYPHOIDE PAR LA CHLOROMYCETINE

La chloromycétine a modifié, bouleversé, le pronostic de la fièvre typhoïde, écourtant son évolution, prévenant la plupart des complications. Nous possédons, avec ce médicament, une arme efficace, d'action vraiment spectaculaire. Dans le Service des contagieux de l'hôpital de Purpan, nous n'avons eu, depuis l'entrée en scène de la chloromycétine, aucun décès à déplorer, sur un ensemble d'une cinquantaine d'observations [2].

Voici deux exemples tirés parmi d'autres :

Observation I (Personnelle).

Il s'agit d'une femme, Germaine S..., enceinte de 2 mois 1/2. âgée de 19 ans, non vaccinée.

Le 6 octobre 1949, elle se plaint de douleurs abdominales et de céphalées. La température, prise dans la soirée, est de 39°4. Cet état se maintient pendant sept jours, avec, en sus, des diarrhées. des vomissements et deux ou trois épistaxis.

Le 12 octobre 1949, le médecin, enfin appelé, pense à une fièvre typhoïde et pratique une prise de sang en vue de l'hémoculture. La réponse du laboratoire : *Salmonella para B*, provoque le 14 octobre, l'entrée au Service des contagieux.

L'examen, pratiqué alors, révèle :

A l'inspection : la présence de taches rosées lenticulaires.

Appareil digestif : Langue saburrale, pas d'angine de Duguet; rate légèrement percutable; pas de gargouillement de la F.I.D.; la diarrhée a cessé.

Appareil cardio-vasculaire : La tension artérielle est à 11 1/2 - 7; le pouls à 70; la température à 38°9.

Nous notons une accélération des bruits du cœur (avec présence d'un souffle présystolique de la pointe, un dédoublement du deuxième bruit).

Appareil respiratoire : Légère submatité de la base droite.

Système nerveux : Pas de tuphos.

Appareil uro-génital : Aménorrhée (aménorrhée physiologique); pas de pertes; albumine, 0; sucre, 0.

Le traitement à la chloromycétine est institué à la dose de 3 g par jour, suivant une dose de charge de 3 g. La pénicilline est associée : 300.000 U par jour, en raison des signes pulmonaires. La malade reçoit en plus, par jour : syncortyl, 10 mg, et coramine, XX gouttes.

Résultats. — L'apyrexie est obtenue dès le troisième jour du traitement; l'apyrexie permanente à partir du sixième jour.

A ce jour, tous les signes cliniques ont disparu; la malade éprouve une sensation de bien-être.

L'arrêt du traitement est décidé le 28 octobre, après quatorze jours de traitement dont : une dose de charge de 3 g; sept jours à 3 g; sept jours à 2 g; soit un total de 38 *g*.

La malade restera dans le service une quarantaine de jours, en vue d'une surveillance clinique, relative : d'une part à l'apparition possible de rechute ou de complications, d'autre part à son état de grossesse.

N. B. — La malade a présenté, huit à dix jours après le début du traitement, des lésions inflammatoires dont le siège est au niveau des grandes lèvres uniquement. Il s'agit d'un érythème prurigineux sans desquamation. Sa durée fut de dix jours et cessa donc quelques jours après l'arrêt de la chloromycétine.

D'autre part, on note l'apparition de petites taches brunâtres, de la grosseur d'une tête d'épingle, ne disparaissant pas à la pression. Ces taches brunes, très analogues aux éphélides ou aux nævi plans, siégeaient au niveau des avant-bras et à la face, dans la région palpébrale.

Une constipation assez opiniâtre fut traitée d'autre part par des lavements tièdes.

Examens paracliniques :

Formule sanguine	18 octobre	12 novembre
Polynucléaires neutrophiles ...	53	66
Polynucléaires éosinophiles ...		1
Lymphocytes	22	11
Moyens mononucléaires	19	15
Monocytes	6	7

Numération	18 octobre	12 novembre
Globules rouges	3.850.000	4.200.000
Globules blancs	6.000	7.500
Hémoglobine	75 %	85 %

Taux de sensibilité du germe :

Sensibilité moyenne à la chloromycétine 3,2 gamma;
Sensibilité moyenne à l'auréomycine, 7 gamma.

Les coprocultures, hémocultures, urocultures, restèrent négatives au cours du traitement.

Séro-diagnostic		18 octobre	12 novembre
pB	H	1/2560	1/1280
	O	1/1280	1/320

Mme Germaine S..., complètement rétablie, quitta le service le 22 novembre.

Nous avons appris depuis que sa grossesse s'était heureusement terminée.

Observation II (Personnelle).

Malade de 20 ans, non vacciné, entre dans le service le 22 septembre 1949. Depuis une dizaine de jours, il se sentait fatigué, se plaignait de céphalées, d'anorexie. Le 15 septembre, la température était à 40°. Pas d'épistaxis. Pas d'angine ni vomissements; constipation; les céphalées persistent seules avec une très légère touche de tuphos.

A l'examen :

La température est 39°; le pouls à 100, mais bien frappé; pas de dicrotisme.

Appareil digestif : La langue est sale, présence d'angine avec ulcérations. La diarrhée a fait son apparition. Douleur abdominale avec ballonnement; gargouillement de la F.I.D. Présence de taches rosées. La rate est largement percutable, difficilement palpable.

Appareil uro-génital : Urine : albumine; trace; sucres.

Appareil pulmonaire : Congestion de la base D.

Appareil cardio-vasculaire : La tension artérielle est à 9,5 - 5,5.

Devant un tel tableau clinique, signant nettement l'atteinte typhique, le traitement à la chloromycétine est prescrit à la dose de 3 g par jour, à dater du 24 septembre. La température passe

dès le lendemain de 39°4 à 37°9, avec une chute tensionnelle assez marquée : 8 - 6.

Le pouls passe de 100 à 80; on note également une légère exagération du tuphos, accompagnée d'un certain degré d'obnubilation.

Le 27 septembre, la température est à 37,2, la tension artérielle tend à remonter (8,5).

Syncortyl, 10 mg; coramine; pénicilline.

L'analyse d'urine est négative.

La température se maintient jusqu'au 11 octobre au-dessous de 37°5.

Le 9 octobre, la reprise de l'alimentation est autorisée, après une période d'apyrexie de douze jours. Le traitement est alors arrêté.

Tous les signes cliniques ont disparu. La tension artérielle est à 11 - 6. La température à 37°2, le pouls à 82. Le malade éprouve une faim impérieuse et nous ennuie de ses réclamations.

Le 11 octobre, la température montre une fébricule à 37°8 qui se maintient deux jours; elle correspond à peu près à la période de la reprise de l'alimentation.

Le 16 octobre, la température monte brusquement : le matin à 38°, le soir à 39°6.

Le 17 octobre, la température est à 40°4; le malade est fatigué, présente des taches rosées lenticulaires; la rate est à nouveau percutable. Pas de tuphos, pas de diarrhée; dissociation pouls-température. L'hémoculture, la coproculture, sont positives à l'Eberth. On a l'impression, au cours de cette rechute, d'une atteinte plus sérieuse de l'état général qu'au cours de la poussée initiale. Le malade présente une pâleur très marquée, a des insomnies.

La reprise du traitement à la chloromycétine est décidée à raison de 3 g par jour. Début le 18 octobre.

Le 19 octobre, la température passe de 40°5 à 38°2. Le pouls, à 120, ne suit pas la courbe de la fièvre.

Après cette chute spectaculaire, la courbe mettra un certain temps pour atteindre 37°. Les signes disparaissent cependant rapidement. La chloromycétine est poursuivie, dès l'apyrexie obtenue, à la dose de 2 g par jour pendant quatorze jours.

Le tableau clinique s'amende vite. La reprise de l'alimentation est décidée le 5 novembre. Le malade reste sous surveillance jusqu'au 5 décembre, date à laquelle il quitte le service.

N. B. — Au cours de la reprise du traitement, le malade a présenté un eczéma suintant de la région périnéale qui fut traité par la crème de Vienne. Cet eczéma disparut huit jours après la cessation de la chloromycétine.

Une biliculture pratiquée quelques jours avant la sortie du jeune homme fut négative.

Examens paracliniques :

Numérations	28 septembre	21 octobre	1er décembre
Globules rouges	3.800.000	3.140.000	4.640.000
Globules blancs	5.000	6.800	7.000
Hémoglobine	70 %	65 %	80 %

La formule sanguine montra, en cours d'évolution, une granulopénie assez marquée.

Séro-diagnostic		26 septembre	12 octobre	20 novembre
E	O	1/160	1/160	1/80
	H	1/640	1/1280	1/640

Effets de la chloromycétine sur les principaux symptômes.

A l'occasion de nos différentes observations dans le Service des contagieux, les effets de la chloromycétine sur les principaux symptômes généraux de la fièvre typhoïde nous apparaissent ainsi :

Dans l'ensemble, l'action du traitement est remarquable. Dans la plupart des cas, on peut observer, avant même la chute thermique, une amélioration rapide des signes de gravité. L'évolution est notablement écourtée. Le malade ressent rapidement une sensation de bien-être, et l'anorexie cède pour faire place à une faim impérieuse. L'action se manifeste tout d'abord par :

1° *Une baisse de la température.* — Celle-ci survient dans les douze à quarante-huit premières heures du traitement. La courbe baisse régulièrement pour atteindre 37° en quatre à huit jours.

Ci-contre, *les courbes de température relatives aux observations I et II.*

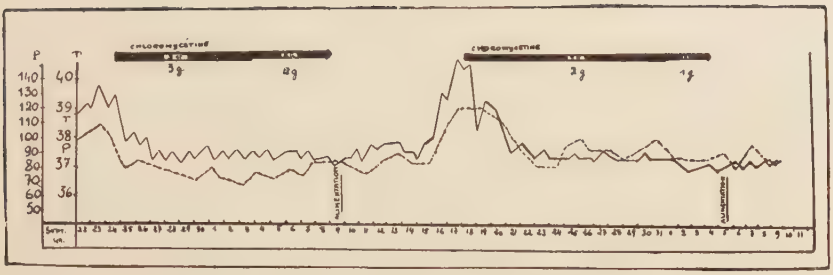

Fig. 4. — Courbe thermique du malade n° 1.

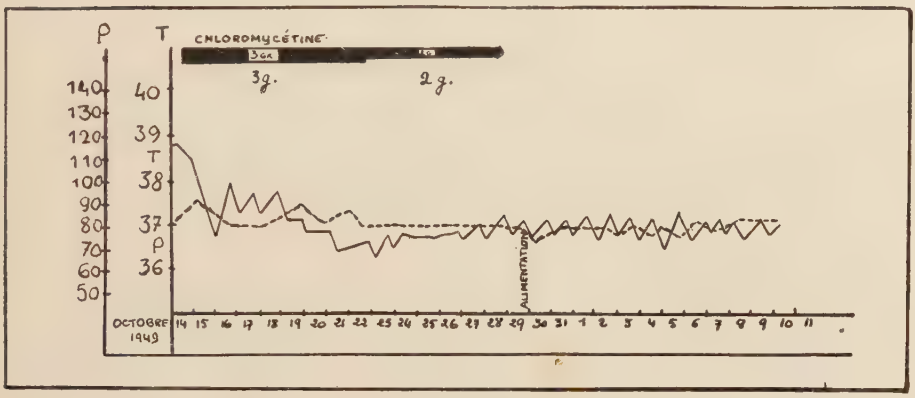

Fig. 5. — Courbe thermique du malade n° 2.

En moyenne, après le début du traitement, nous pouvons grouper les cas sous deux chefs :

a) fièvre traitée les quinze premiers jours de la maladie : l'action de l'antibiotique est particulièrement nette et rapide. L'apyrexie relative est obtenue en quatre à dix jours, l'apyrexie totale en quatre à vingt-cinq jours;

b) fièvre traitée après les quinze premiers jours. Action nette du médicament, mais moins rapide. L'apyrexie relative est obtenue en six à dix jours, mais avec une lenteur dans la stabilisation de la température.

Il nous est arrivé de constater des fébricules suivant de près la chute thermique, surtout à la reprise de l'alimentation.

Dans certaines formes, cependant, la courbe suit une

amphibole écourtée qui se prolonge sur dix à jours. Les oscillations en sont variables.

Parfois, nous observons une chute brutale à 37° et même au-dessous, accompagnée d'une baisse brusque de la tension artérielle et un pincement de la différentielle.

2° *Le pouls.* — La dissociation pouls-température existe le plus souvent, mais inversée. Le pouls ne suivant pas l'évolution de la courbe thermique, on peut noter une accélération au début du traitement traduisant une toxémie suscitée, comme nous l'étudierons par ailleurs, par une lyse brutale des germes, libérant ses toxines.

3° *Les insomnies* disparaissent aussi rapidement. Le tuphos s'atténue suivant des modalités variables. Tantôt il cède très vite à la thérapeutique, tantôt persiste un temps plus ou moins prolongé avec un certain degré d'obnubilation. Nous verrons à dissocier ce qui paraît le propre de la symptomatologie typhique de l'action parfois brutale due à la chloromycétine

Les autres symptômes : gargouillement de la fosse iliaque droite, céphalées, état saburral et sécheresse de la langue, angine, diarrhée, cèdent suivant des variantes très nombreuses.

Dans les formes diarrhéiques, nous avons eu une très rapide disparition des selles liquides, faisant place à une constipation plus ou moins tenace facilement traitée par des lavements tièdes.

4° *Les taches rosées* disparaissent souvent très rapidement, mais peuvent persister ou même réapparaître quelques jours après le début du traitement.

La rate diminue de volume.

L'oligurie fait place à une débâcle urinaire suivant de près la défervescence thermique.

Donc, dans l'ensemble, l'évolution est écourtée, la symptomatologie très effacée.

II. — CHLOROMYCETINE ET COMPLICATIONS

Si la chloromycétine a transformé de façon heureuse le tableau clinique de la fièvre typhoïde commune, elle a modifié aussi l'allure de certaines complications, pour ne laisser émerger, selon Benhamou [4], qu'une forme particulière de l'infection : l'encéphalite typhoïdique.

Certains auteurs, cependant, font état de complications suivies de mort dans des cas de typhoïde traitée trop tardivement pour que le produit ait une possibilité d'action. Il est rare, en effet, de constater de graves complications chez des malades traités avant la fin du deuxième septénaire; et, si elles se produisent, elles n'offrent plus le même caractère dramatique que l'on connaissait autrefois.

L'hémorragie intestinale est l'apanage des malades tardivement traités. En effet, ces accidents se situent surtout entre le troisième et le quatrième septénaire; or, une fièvre typhoïde traitée par son antibiotique spécifique a depuis longtemps tourné court avant cette date. Les hémorragies peuvent s'observer cependant en cours même de traitement; elles ne nécessitent pas l'arrêt de la thérapeutique, bien au contraire. La cloromycétine sera renforcée des hémostatiques de règle et de transfusions sanguines, répétées s'il y a lieu, ou de tout traitement antichoc.

La perforation intestinale. — La même remarque peut s'appliquer à ce cas. La meilleure prévention de ces accidents réside dans un traitement rapide d'une affection tôt diagnostiquée. On peut voir apparaître le tableau de la perforation au cours même de la période d'apyrexie, mais surtout lorsque le malade traîne depuis plusieurs semaines. Actuellement, les associations d'antibiotiques qui intriquent leur spectre antibactérien et embrassent un large champ de Gram + et — nous permettent d'envisager cette complication avec moins d'angoisse qu'autrefois.

La cholécystite se présentera surtout à l'occasion des rechutes. Il conviendra, dans ce cas, d'associer à la poursuite de l'antibiotique une thérapeutique particulière pour la cholécystite.

La myocardite. — Les moyens dont nous disposons actuellement, et surtout l'électro-cardiogramme, doivent nous permettre de dépister par une recherche systématique toutes les modifications nous faisant présager un accident de cet ordre. Notre attention se portera surtout sur les typhoïdes traitées tardivement.

Cette myocardite se traduit par une tachycardie parfois brutale, accompagnée d'une chute tensionnelle. Dans ce cas aussi, nous faudra-t-il faire la part de la myocardie typhique proprement dite et des accidents cardio-vasculaires de type collapsus provoqués par des doses trop considérables de chloromycétine agissant sur des microbes à haut pouvoir toxique.

La phlébite, signalée par quelques cliniciens avec son œdème du membre inférieur, son impotence fonctionnelle absolue.

Un traitement à l'héparine, suivi d'une mobilisation passive, puis active, mettront un frein à cette complication.

Les encéphalites. — Benhamou [4], d'Alger, nous en fait remarquer la fréquence, le polymorphisme, la sévérité.

Au cours d'une étude importante consacrée à cette question, il les classe en :

1° *Encéphalites qui se sont modifiées en rien par la chloromycétine.* — Il s'agit, pour la plupart des cas, de malades hospitalisés en période préagonique, à l'orée de la mort.

2° *Encéphalites où la chloromycétine a une action dissociée.* — L'antibiotique, en effet, va jouer à l'accoutumée sur la courbe thermique et les signes digestifs, mais n'agit en rien sur la symptomatologie nerveuse, le délire persistant, avec apparition, en pleine apyrexie, de tremblements, de troubles sphinctériens, de myoclonies, pouls filant...

3° *Encéphalites guérissant rapidement.* — La symptomatologie nerveuse sera ici nettement atténuée par la chloromycétine, et l'on voit disparaître, à plus ou moins longue échéance, tremblements, myoclonies, dyspnée *sine materia*, tachycardie, troubles trophiques, tuphos; puis la typhoïde évolue comme une forme commune.

Si le bacille d'Eberth semble de loin le plus souvent res-

ponsable des syndromes encéphalitiques, le para B n'est pas étranger à la détermination de certains d'entre eux. Nous avons vu, d'autre part, dans la pathogénie de la fièvre typhoïde, qu'à la doctrine allergique ou neurovégétative s'est substituée celle de la dothiénentérie, maladie d'intoxication, donnée nouvelle individualisée par le Professeur H. Vincent. Comme nous l'avons exposé, la neurotoxine et l'endotoxine sont responsables de la majorité des symptômes observés.

Pour expliquer, en effet, la genèse de telles formes sidérantes, l'hypothèse de la toxémie l'emporte de loin sur celle de la septicémie (Crosnier).

Ainsi, chez les animaux de laboratoire, l'injection de toxine neurotrope conditionne l'ensemble des symptômes nerveux caractéristiques de la fièvre typhoïde : prostration ou stupeur progressive, puis absolue, trémulations, secousses musculaires, parfois agitation et cris. Bien plus, si l'on vaccine le cobaye contre le bacille typhique par injection du microbe en culture de vingt-quatre heures, il demeure entièrement réceptif, à l'égard de chacune des deux toxines et succombe à la suite de leur injection.

Il est possible que, pour expliquer certaines complications médullo-névritiques, on puisse faire état, avec de Lavergne, du rôle joué par les bacilles fixés sur le tissu nerveux à la phase septicémique et ayant secondairement échappé à la phagocytose. Par contre, pour tout accident encéphalitique, la toxémie semble la règle. Aussi bien la thérapeutique qu'il faudra s'efforcer d'établir dans l'encéphalite doit être à peu près conçue de la sorte :

1° l'antibiotique à dose moyenne;

2° thérapeutique spécifique sérothérapique (antitoxinique),

et, comme le fait remarquer Benhamou [4] : « il y a lieu, pour les formes hypertoxiques, d'associer à l'antibiotique du sérum hyperimmunisé de lapin anti-Vi ou globulines de convalescent ».

III. — SENSIBILITE DES GERMES A LA CHLOROMYCETINE

Nous avons déterminé chez la plupart de nos malades, dès l'isolement du germe en cause, le taux de sensibilité moyenne aux différents antibiotiques en vue d'en déduire des conclusions pratiques pour l'efficience de la thérapeutique. Il convient tout d'abord de noter que les recherches de laboratoire sont entachées d'un certain défaut de précision, le clinicien devant en tenir compte pour l'élaboration de son traitement. Nous avons calculé cette sensibilité vis-à-vis de la chloromycétine et de l'auréomycine, les deux autres antibiotiques connus et employés à l'heure actuelle n'ayant pas ou peu d'action *in vitro* sur les Salmonellæ. Nous avons employé une méthode simple de dilutions en série sur milieu utilisé par Sureau [7] et composé ainsi :

Peptone	10 g
Glucose	10 g
Eau	1 litre
Phénol sulfone phtaléine	q. s.

Au cours de ces multiples manipulations, nous avons constaté les faits suivants : de nombreux facteurs perturbent ou font varier l'activité *in vitro* de la chloromycétine.

1° La concentration.

En effet, et de façon à peu près générale, le taux de sensibilité d'un germe varie, avec des concentrations allant de 10^3 à 10^7 germes par centimètre cube, du simple au double. Cette variation de sensibilité n'est pas toutefois progressive : « Brusque pour des concentrations élevées, elle tend vers une asymptote pour les concentrations faibles. « (Sureau-Chabbert.)

Nous comprenons la nécessité, au cours des titrages de taux de sensibilité, d'employer des inoculums faibles de l'ordre de 1.000 à 10.000 germes par centimètre cube.

Nous partons, pour ce faire, de cultures jeunes, repiquées la veille sur bouillon ordinaire ou eau peptonée. Sur le point de pratiquer nos dilutions en série, nous prélevons quelques gouttes (II à III) du bouillon-culture, pour ensemencer un

nouveau tube de bouillon stérile qui sert à nos dosages. Suivant la pousse plus ou moins rapide sur bouillon de la veille, on peut pratiquer un ou deux passages pour réduire son inoculum aux proportions indiquées. Nous arrivons ainsi à obtenir des concentrations peu élevées et à peu près toujours identiques.

2° Milieu et pH.

« Selon la richesse des milieux de culture, on peut multiplier par 2 ou 3 l'activité *in vitro* de la chloromycétine. » (Sureau [7].)

Il convient de faire agir la chloromycétine dans un milieu de pH constant, son activité offrant de grandes variations avec le pH. Pour nous, nous restons fidèle à l'emploi du milieu indiqué par Sureau dont la couleur rouge violacé de la phénol sulfone phtaléine indique un pH : 7,8.

Si les milieux à tester apportaient une variation notable du pH, il conviendrait de rajuster celui-ci et de la ramener à 7,8.

3° Paliers de bactériostase.

Si l'on surveille toutes les heures un titrage effectué en milieu liquide et placé à l'étuve, on observe les phénomènes suivants :

Au bout d'un temps correspondant à la pousse microbienne de six à dix heures, il se produit un virage plus ou moins prononcé dans le tube témoin et les tubes contenant les plus faibles concentrations en antibiotique. A ce moment peut se faire une première lecture qui indique la sensibilité maxima de l'ensemble des germes.

Puis, dans les heures qui suivent, et ce jusqu'à environ vingt-quatre heures, se produisent des paliers successifs correspondant aux sensibilités variées des germes au sein de la souche isolée. Au bout de vingt-quatre heures, quelquefois davantage, la courbe se stabilise en plateau définitif qui indique la sensibilité définitive du germe à la chloromycétine. Pour un clinicien non averti, le temps horaire indiqué peut être méconnu et le germe passer pour sensible ou

non à la thérapeutique. Il convient donc pour le laboratoire de répondre au clinicien : « Ce germe est sensible à tel antibiotique et nécessite des concentrations humorales que vous devez obtenir par l'emploi de telles doses plus ou moins fractionnées. »

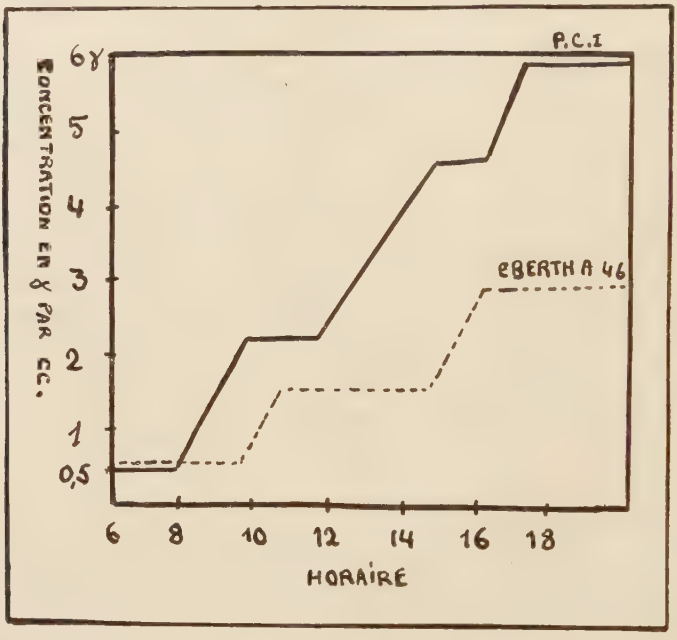

Fig. 6. — Courbes des paliers de bactériostase.

4° La résistance.

Le processus du développement de la résistance ne semble pas être l'effet d'une sélection entre les organismes résistants qui se présentent dans la culture originale, car, dans la culture résistante définitive, les organismes sont plus résistants que tous les éléments de la culture originale. Ce processus doit donc impliquer une adaptation de l'organisme à l'antibiotique, qui entraîne une atténuation de la sensibilité. L'adaptation des organismes ne semble cependant pas une réaction spécifique, car les organismes rendus résistants au même médicament peuvent différer dans leur mécanisme de résistance et dans d'autres propriétés. Le mécanisme pro-

fond du développement de la résistance est probablement un aspect de la faculté de variation et de mutation spontanée qui est une propriété commune de tous les microorganismes.

« Il semble que certains organismes soient plus sujets que d'autres à développer la résistance au cours des infections chimiques, mais peut-être est-ce la nature de la lésion qui représente le facteur déterminant ? » (Mc Intosh.)

Ou plutôt s'agit-il d'une élimination graduelle des souches plus sensibles qui laisse se propager seulement les souches plus résistantes ?

Nous avons essayé de créer des résistances à la chloromycétine de bacilles typhiques, *in vitro*, en les repiquant dans des milieux contenant des taux d'antibiotique de peu inférieurs aux doses susceptibles d'inhiber leur pousse. Opérant d'autre part sur des boîtes de Petri contenant de la gélose, au moyen de disques ou de cylindres de Heatley, nous avons pu constater la pousse de colonies microbiennes dans la zone d'inhibition. Il s'agissait de bacilles typhiques isolés d'hémoculture, et dont nous recherchions la sensibilité à la chloromycétine sur milieu solide par mesure du diamètre d'inhibition. Ces colonies, identifiées comme des bacilles d'Eberth, montrèrent, par la méthode de dilutions successives de type Oxford, une sensibilité identique à celle de la souche incriminée. Mais la courbe des paliers de bactériostase montrait une ascension plus rapide vers le plateau définitif.

D'autre part, chez les mêmes malades, nous avons suivi la sensibilité des germes isolés à l'occasion :

1° de l'hémoculture pratiquée à leur arrivée dans le service;

2° d'hémocultures ou coprocultures effectuées à l'occasion d'une rechute.

Dans tous ces cas, compte tenu des légères différences qu'entraîne l'imprécision de nos méthodes, nous n'avons pu jusqu'ici déceler de diminution de la sensibilité ou la création d'une résistance.

Le clinicien doit entendre, par résistance d'un germe à un antibiotique donné, l'impossibilité d'obtenir ou de main-

tenir, chez le malade en cause, un taux de cet antibiotique suffisant pour atteindre un pouvoir bactériostatique ou bactéricide susceptible d'inhiber ou de détruire ce germe.

Technique employée.

1° Sur milieu liquide, par la méthode des dilutions en série de type Oxford.

2° Sur milieu solide par la mesure en millimètres des zones d'inhibition déterminée par l'antibiotique contenu dans un cylindre de Heatley ou imbibant un disque de papier buvard.

Voici, par exemple, les concentrations obtenues par une dilution à partir d'une solution de chloromycétine (10 gamma par cm^3).

Tubes à hémolyse	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Taux de dilution	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	0
Concentration en chloro en gamma par cm^3....	5	2,5	1,25	0,62	0,31	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	0
Lecture :											
après 10 h.	0	0	0	0	+	+	+	++	++	++	++
après 14 h.	0	0	0	+	+	++	++	++	++	++	++
après 24 h.	0	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++

IV. — TITRAGE DE CHLOROMYCETINE DANS LES SOLUTIONS

Les liquides qui nous parvenaient étaient du sang, des urines, du liquide céphalo-rachidien.

Pour la technique, il s'agissait du problème inverse : c'est-à-dire, partant d'une solution contenant un certain taux de chloromycétine, il fallait déterminer celui-ci à l'aide d'un germe dont on connaissait le taux de sensibilité.

Nous avons adopté le P.C.I. (ou paracolon intermedius), dont la sensibilité, constante dans le temps en fonction de la concentration du germe et du pH du milieu, était d'envi-

ron 0,45 gamma/cm³. Nous avons fixé d'autre part un temps horaire de lecture et avons eu recours à chaque dosage à une gamme étalon.

Mais plusieurs problèmes se posaient :

1° *Pour les urines*, il était nécessaire de stériliser celles-ci, de rétablir leur pH à un pH voisin de 7,8.

La chloromycétine supportant une ébullition prolongée, nous avions recours à celle-ci dans le but d'éliminer de l'urine des germes qui auraient faussé entièrement nos dosages.

2° *Pour le sang*, il fallait tenir compte du pouvoir inhibiteur qui lui est propre vis-à-vis des germes, et plus particulièrement du P.C.I.

« Ce pouvoir se manifeste dès que la concentration en sérum atteint 10 %, et peut entraîner des erreurs importantes. » (Sureau.)

Pour ce faire, nous procédions par la chaleur (30 minutes à 56°), qui, sans nuire à la chloromycétine, supprimait le pouvoir bactéricide du sérum.

V. — PASSAGE PLACENTAIRE DE LA CHLOROMYCETINE

Les avantages d'un antibiotique administré par voie buccale, dont le champ d'action comprend la plupart des agents infectieux rencontrés dans la pratique obstétricale, sa faible toxicité, devaient conduire les obstétriciens à déterminer dans quelle mesure il y avait passage à travers le placenta et à rechercher les accidents que pouvait susciter cette thérapeutique.

Cette étude, menée par William Scott [28], Sydney Ross, Frédéric Burke [30], permit de déterminer les rapports existant entre les concentrations en chloromycétine du sang maternel et du sang du cordon.

Méthode.

La chloromycétine fut administrée, au moment du travail, à 12 femmes enceintes en bonne saté, à la dose de 2 g par

voie buccale. Cette dose fut répétée toutes les deux heures jusqu'à l'accouchement. A ce moment, on préleva 10 cm³ du sang veineux maternel et 10 cm³ du sang du cordon ombilical. On employa pour les dosages la méthode d'estimation colorimétrique de chloromycétine utilisée par Glazko, Wolff et Din. Des contrôles de cette méthode montrèrent une approximation de 83 à 117 % dans la recherche d'une dose déterminée.

Résultats.

Dans cette série d'observations de 12 femmes, on mesura avec succès la chloromycétine dans le sang maternel et celui du cordon chez 10 d'entre elles (ceci dans les limites de l'erreur expérimentale). En règle générale, la concentration trouvée dans le sang du cordon était inférieure à celle du sang maternel.

	DOSAGE EN GAMMA/CM³ DE CHLOROMYCETINE			
	Dose absorbée (g)	Temps (1)	Sang maternel	Sang du cordon
1	1	2	3,8	0
2	1	2 1/2	3,8	0
3	1	5	7,5	3,8
4	1	2 1/2	15	11
5	1	1 1/2	3,8	0
6	1	1 1/2	12,1	3,9
7	1	2	12,8	9,8
8	1	2	18,4	14,1
9	2	0,75	2,3	0
10	2	1 1/2	11,4	0
11	2	1 1/2	30	17 à 21

(1) Intervalle de temps compris entre l'absorption de la drogue et l'accouchement.

On ne put déceler aucune trace de toxicité ni chez les femmes, ni chez les enfants. Quelques mères cependant vomirent aussitôt après l'administration de la drogue, mais ceci fut considéré comme secondaire à l'ingestion pendant le

travail de la grande quantité de liquide nécessaire à l'absorption de la drogue. En effet, la régurgitation, dans la plupart des cas, suivit si étroitement l'administration que l'absorption des capsules gélatineuses n'était pas encore survenue.

Les doses élevées administrées permettent d'éliminer (chez un sujet sain) la toxicité du produit et toute action inhibitrice ou nocive sur le mécanisme de l'accouchement.

Ci-dessous un tableau résumant les résultats obtenus dans une seconde expérience effectuée par Sidney Ross sur 11 femmes enceintes. Dans 5 cas, on ne put déceler de traces de chloromycétine dans le sang du cordon.

En somme, ces expériences prouvent que, dans l'ensemble, la chloromycétine franchit la barrière placentaire et se retrouve dans le sang du fœtus à des doses à peu près proportionnelles aux concentrations maternelles dans le rapport de 3 pour 4.

Les différences de concentrations qui existent entre les sangs maternels et du cordon ne semblent pas pouvoir empêcher l'obtention d'une thérapeutique fœtale par la voie maternelle.

VI. — ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES

Au cours de nos recherches de sensibilité des germes isolés d'hémocultures ou coprocultures de typhiques, nous avons étudié l'action des différents antibiotiques connus et d'usage courant dans la thérapeutique. La streptomycine, en raison de son inactivité *in vitro*, fut abandonnée. La méthode employée était celle des concentrations décroissantes de type Oxford sur milieu de Sureau.

Nous avons pu mettre en évidence que certains germes présentaient une égale ou très voisine sensibilité à la chloromycétine et à l'auréomycine.

Nous avons trouvé un seul germe, un S. para B, plus sensible à l'auréomycine. Nous en avons déduit la possibilité d'association heureuse chez quelques-uns de nos malades Benhamou [4], d'Alger, étudiant le problème sur

une vaste échelle, est conduit, par les travaux de son laboratoire, à des associations plus fréquentes.

L'auréomycine présente indiscutablement des indications majeures dans certaines affections typhoparatyphoïdiques répondant mal au traitement par la chloromycétine. Comme nous l'avons signalé par ailleurs, le laboratoire est appelé à prendre un rôle de premier plan dans la conduite thérapeutique. Un germe isolé, typhique ou non, s'il est pathogène, doit être testé aux différents antibiotiques employés. Le clinicien pourra dès lors appliquer *d'emblée* une thérapeutique adéquate, c'est-à-dire étroitement spécifique et bien administrée. Nous avons pu ainsi modifier certains traitements dans des suppurations répondant mal à un antibiotique donné et obtenir un amendement très rapide des lésions par l'usage d'un second en vertu de l'intrication des spectres d'activité antibactérienne.

L'*auréomycine* doit jouer un rôle prépondérant dans les perforations intestinales. En association avec la chloro, elle nous permet d'exercer une action plus étendue sur la plupart des germes de la flore intestinale.

« Cette association pourra, de plus, être employée systématiquement dans les cas de typhoïdes graves, traitées tardivement; car, chez ces malades, les ulcérations intestinales fourmillent de germes variés. » (Muller [18].)

« La pénicilline peut également être employée à titre complémentaire, car elle agit sur des germes sur lesquels la chloromycétine est sans action : tels sont, en particulier, les bacilles anaérobies de la classe des clostridies ou du fundiliformis, pratiquement constamment présents dans le milieu intestinal. » (Muller, Lyon.)

En résumé, le clinicien, en rapport constant avec le laboratoire, pourra être amené à associer deux ou trois antibiotiques dans une lutte où la multiplicité des germes ou le manque de sensibilité nécessitera une plus large et plus profonde inhibition par les moyens chémothérapeutiques.

VII. — L'ISOLEMENT DES GERMES

(Hémoculture, coproculture, uroculture.)

Nous avons pratiqué chez nos malades des hémocultures et coprocultures systématiques en vue de rechercher l'action de la chloromycétine sur :

1° La phase septicémique;

2° la présence des germes dans les selles (porteurs de germes convalescents).

De la majorité de nos observations, il ressort que l'*hémoculture* devient négative très rapidement après le début du traitement, et vers le deuxième jour en moyenne. Nous avons constaté que le sang devenait stérile dès le troisième jour. La phase septicémique semble donc écourtée par la chloromycétine qui ajouterait son action bactériostatique, voire bactéricide, au pouvoir bactéricide du sérum.

Cependant l'hémoculture redevient positive à la période des rechutes, mais jamais au cours du traitement. Un taux, même faible du médicament rendant l'invasion du torrent circulatoire improbable.

Les prélèvements peuvent être additionnés de *liquoïde* à la dose de (1 cm³ à 1 %) ou polyéthanolsulfonate de Na qui inhibe le pouvoir bactéricide propre du sérum et favorise ainsi la culture des germes.

La bile de bœuf, milieu sélectif par excellence, lutte efficacement aussi contre cette action bactéricide.

Ce n'est souvent qu'à l'occasion de rechutes que nous avons pu étudier le germe en cause, les malades étant entrés dans le service au deuxième septénaire et les coprocultures restant stériles.

L'hémoculture et la coproculture, les moyens les plus usités d'isolement des germes, revêtent un rôle de premier plan puisqu'elles sont à la base des recherches de laboratoire permettant un contrôle de la sensibilité des germes, essence même de la conduite thérapeutique.

Les *coprocultures* revêtent aussi une grande importance. Certains auteurs voient en effet un lien étroit entre leur positivité et la cause des rechutes. Mais elles prennent un rôle primordial dans la recherche des porteurs sains, ou des porteurs de germes convalescents.

M. P. Vonderweidt [35] et Mme Alexandrovicicius ont pratiqué un essai de traitement à la chloromycétine de 21 porteurs de germes paratyphoïques B, âgés de moins de 2 ans, avec un excellent résultat en moins de vingt et un jours.

Pour nous, pratiquant les coprocultures sur Bacto S. S. (*Salmonella Shigella*) sans enrichissement ou sur milieux de Kristensen ou de Muller Kauffmann, nous avons constaté une négativation assez rapide des selles variant entre le troisième et le dixième jour du début du traitement. Dans 2 cas, nous avons décelé des germes paratyphoïdiques chez des convalescents, ce qui nous a conduit à effectuer chez ces malades un traitement complémentaire de chloromycétine, suivi dans ces deux cas d'un succès complet.

Les nouveaux milieux de Teague et Clurman, modifiés ou non par l'adjonction de vert malachite, sont à l'étude.

De l'ensemble de nos observations, il ressort que 90 % de nos malades ont eu une coproculture négative après huit jours de traitement. Le para B semblerait le plus tenace d'après les travaux de Patel sur les porteurs de germes après traitement par le chloramphénicol.

Les urocultures ne furent pas faites dans notre service.

Les bilicultures. — D'après les auteurs américains, la chloromycétine diffuserait mal dans la bile. D'autre part les voies biliaires et la vésicule constituant un véritable repaire, nous pensons utile de pratiquer une biliculture au cours de la convalescence. Nous n'avons pas cependant obtenu de résultats positifs.

VIII. — L'ELECTROPHORESE

Nous savons que les processus d'immunité sont accolés aux globulines gamma du sérum. Ce sont elles qui véhi-

culent la propriété d'anticorps. Nous savons aussi qu'il est possible d'éliminer le sérum A et le sérum G, ainsi que les globulines alpha et bêta, en vue d'apprécier les globulines gamma. Un tracé électrophorétique nous renseignera dans le même sens. Benhamou a pu étudier les images électrophorétiques de typhiques traités par la chloromycétine.

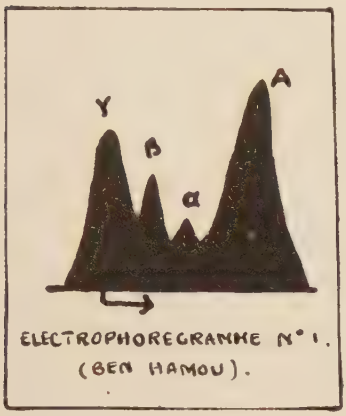

Fig. 7.

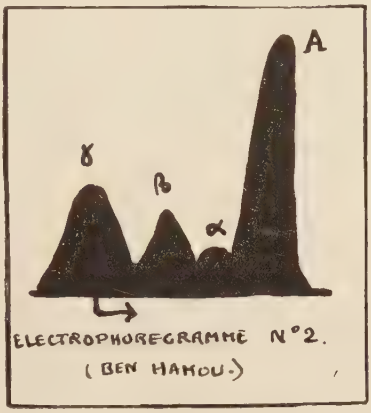

Fig. 8.

Electrophorégrammes exécutés dans les laboratoires du Professeur Benhamou.

Dans des tracés relatifs à une forme grave mortelle et à une forme sévère guérie par la chloromycétine, il remarque :

— l'augmentation considérable de la globuline gamma et l'augmentation quoique plus modérée de la globuline bêta, avec une fraction albumine très élevée,
— et en déduit la possibilité de trouver, dans l'étude électrophorétique du sérum des malades, l'indication d'un traitement plus énergique ou plus prolongé.

TROISIÈME PARTIE

Nous vous proposons d'exposer dans cette troisième partie les répercussions de l'emploi de la chloromycétine dans le traitement des fièvres typhoparatyphoïdiques :

— sur la fonction hémopoïétique;
— sur l'apparition de rechutes;
— sur les accidents provoqués par un traitement de longue durée ou de forte intensité.

Nous étudierons enfin le développement de l'immunité et les problèmes qu'elle suscite.

I. — LA CHLOROMYCETINE ET SES REPERCUSSIONS HEMOPOIETIQUES

Nous avons pu noter, chez quelques malades, une relation entre l'emploi du chloramphénicol et les modifications apportées à la formule et à la numération sanguine. En faisant la part des troubles suscités par la maladie même, nous avons remarqué des anémies ou des perturbations rapides de la formule sanguine suivant de près le début du traitement par la chloromycétine.

Déjà, dans les expériences de Smith et de ses coéquipiers portant sur l'animal, des anémies notables furent signalées après des injections intramusculaires de chloromycétine en solution dans du propylène glycol.

Dans le cas le plus grave, la numération au dixième jour du traitement passa à 2.300.000 globules rouges (42 % d'hémoglobine), contre une numération initiale de 5.300.000 (85 %).

Chez un deuxième animal, l'anémie se développa de façon

progressive au cours de l'administration de l'antibiotique avec des résultats terminaux identiques à ceux de la première expérience. Des doses de 1 g par jour par voie buccale, soit 143 mg par kg/j, ne provoquèrent aucune anémie.

Cependant aucun des chiens recevant la drogue, soit par voie parentérale, soit par voie orale, ne montra de changements appréciables dans le total des leucocytes. On ne nota pas non plus de changements notables à l'hémogramme chez le lapin, la souris et les cobayes.

Nous tenons à rapporter trois cas cliniques rapportés par Smith, Volini, Ehrlich [34].

— Le premier cas concerne un enfant noir de 11 ans, pesant 44,5 kg, et atteint d'une fièvre typhoïde banale. Il reçut un traitement à la chloromycétine étalé en dix-huit jours. Ses formules et numérations sanguines pratiquées au début de la maladie étaient normales.

Le vingt-troisième jour du traitement, soit cinq jours après l'arrêt du traitement, la numération blanche passait à 3.200, avec seulement 8 % *de polynucléaires neutrophiles*, et le myélogramme révéla un arrêt certain dans l'évolution de l'érythropoïèse, avec une diminution relative et une déviation vers la gauche de la granulopoïèse. La numération rouge était à 850.000 (17 %) !

Le dix-septième jour après l'arrêt du traitement, le myélogramme montra une érythropoïèse accélérée et une granulopoïèse à peu près normale. Aucune anomalie dans la formule sanguine.

Aucune autre drogue ne fut administrée en dehors de la pénicilline, que l'on associa à la chloromycétine.

— Le deuxième cas est relatif à une brucellose traitée par la chloromycétine chez un sujet âgé de 41 ans et pesant 74,8 kg.

Ce malade reçut une dose de 53 g en dix-neuf jours. Formule et numération normales au début du traitement, si ce n'est la mononucléose habituellement constatée. A la fin du traitement, le malade avait une numération blanche à 3.000 avec 22 % de neutrophiles, et deux jours plus tard la moelle marquait une régression relative à la granulopoïèse. Quatorze jours après les formules du sang et de la moelle revinrent à la normale. Seule la pénicilline fut administrée en association à la chloromycétine.

— Le troisième cas est assez complexe. Il s'agit, en effet, d'un enfant de 14 ans (47,6 kg) atteint d'une fièvre typhoïde compliquée d'une poussée d'amibiase. Il nous est difficile de retenir ce cas en raison de l'intrication des modifications apportées : d'une

part du fait des deux maladies, d'autre part de l'association chloromycétine-émétine.

Ainsi, chez ces trois malades, on put constater des changements importants dans le sang et la moelle au cours de la médication chloromycétine. Ces modifications se manifestent surtout :

1° par une tendance à la leucopénie, qui prend fin peu de temps après l'arrêt du traitement et marquée surtout par une diminution des granulocytes;

2° par une tendance à l'anémie avec une baisse notable de la fonction érythroïde.

Par contre, on ne nota aucune modification du nombre des globulins.

Volini et ses coéquipiers en déduisent les faits suivants :

1° La leucopénie qui se développe au cours de la médication à la chloromycétine débute en dépit d'un mieux clinique certain;

2° Les courbes d'évolution des granulocytes tombent uniformément plus bas que celles observées normalement dans une typhoïde ou une brucellose;

3° Une augmentation rapide, — même précipitée, — et immédiate des granulocytes et des leucocytes suivit l'arrêt du traitement;

4° Une action d'arrêt sur la maturation érythroïde de la moelle avec responsabilité plus ou moins nette de la chloro mycétinothérapie, mais suivie d'une récupération rapide.

Nos observations montrent des faits absolument voisins. Nous avons noté chez quelques malades des troubles importants de la formule sanguine, avec apparition de quelques formes jeunes (myélocytes) et une diminution très importante de la granulocytose. Cependant, tous nos malades, quelques jours après l'arrêt du traitement, présentèrent une formule à peu près normale, si l'on tient compte des modifications apportées par la maladie. L'anémie, parfois très

marquée, céda rapidement à l'hépatothérapie associée à la reprise de l'alimentation.

Mais, en raison du sens des récents travaux de Smadel, des communications faites par certains cliniciens, visant à préconiser l'emploi de doses plus fortes et plus prolongées, nous pensons que les manifestations de cette drogue chez l'homme devront être étudiées de façon plus approfondie et surtout dans les cas où de fortes de doses sont employées dans des périodes relativement courtes.

II. — LES RECHUTES TYPHOPARATYPHOIDIQUES

Nous ne comprenons pas sous cette désignation, comme le fait remarquer Mollaret [16], les clochers fébriles qui surviennent après l'arrêt du traitement par la chloromycétine. Ces recrudescences fébriles à hémoculture négative ne sont la plupart du temps que la traduction thermique de la réadaptation du malade (les premières visites, les premières sorties, la reprise de l'alimentation).

Les rechutes traduisent une nouvelle phase septicémique, avec reprise de la température, hémoculture positive et réapparition en totalité ou partie des signes cliniques accompagnant la première poussée : tuphos, troubles digestifs, taches rosées lenticulaires. L'ascension thermique, l'importance de l'éruption des taches rosées et du tuphos, accompagné parfois d'obnubilation, sont quelquefois plus marquées dans la rechute que lors de la poussée initiale.

La fréquence de ces rechutes, plus ou moins élevée suivant les auteurs, atteignit dans notre service 12 % des cas, et pourtant nous avons dès le début adopté la posologie de Smadel, qui consiste à prolonger la durée du traitement sur une quinzaine de jours. Smadel [31], en effet, dans ses prerières applications de la chloromycétine dans les fièvres typhoparatyphoïdiques, constata une grande fréquence des rechutes et étudia l'incidence sur celles-ci d'une prolongation de la thérapeutique. Mac Dermott conclut d'ailleurs dans le même sens : un traitement prolongé fait diminuer

le nombre des rechutes; il existe une relation concluante entre la durée du traitement et l'apparition des rechutes.

Des premiers essais thérapeutiques de Smadel, il résulte qu'une apparition de rechute objectivée par la clinique et le laboratoire survint :

— chez 7 malades sur 13 ayant reçu un traitement d'une durée moyenne de six, neuf jours (durée générale, huit jours au moins);

— par contre, sur un groupe de 19 malades traités de façon identique aux précédents, mais dont le traitement fut prolongé de neuf à quatorze jours (moyenne : 11,2), on ne nota pas de rechute.

— un troisième groupe de 12 typhiques traités de quatorze à vingt-trois jours (moyenne : 18) fut également exempt de rechute.

Nous avons adopté la durée moyenne de *14 jours*, comme nous venons de le signaler, et pourtant nous avons noté un pourcentage assez élevé de rechutes.

Ces rechutes surviennent aussi bien chez des malades qui possèdent un taux agglutinatif élevé que chez ceux qui possèdent un séro-diagnostic encore négatif.

Devons-nous encore prolonger la durée du traitement ou attribuer à d'autres causes la raison de ces rechutes ?

Parmi les facteurs déclenchants, nous devons signaler le danger d'une alimentation trop précoce.

Mollaret [16], s'appuyant sur des constatations anatomo-pathologiques relatées plus loin, pense que les zones nécrotiques des ganglions circonscrits par des hémorragies interstitielles permettent de mieux interpréter le mécanisme des rechutes. Pour cet auteur, si l'on admet qu'après une cure de chloromycétine, les foyers ganglionnaires mésentériques présentent souvent des zones de nécrose, il s'ensuit que, dans ces lésions avasculaires, des germes peuvent échapper au contact de l'antibiotique. La formation de néo-vaisseaux assurant une perméabilisation de ces foyers assurera du même coup un essaimage des cultures dans le système circulatoire et nous ramènera à la phase septicémique sans passage par la voie lymphatique.

Au point de vue clinique, la prévision de la rechute, basée d'après Joseph Chalier, pour les typhoïdes traitées par les moyens ordinaires, sur la persistance de la splénomégalie, de la matité rétrohépatique, sur l'absence d'hypothermie postfébrile, n'est plus applicable aux typhoïdes traitées par la chloromycétine. Tous ces signes, en effet, disparaissent peu après le début du traitement, et pourtant les rechutes se produisent.

Pour certains, il faudrait voir une relation entre la persistance de la positivité des coprocultures après plusieurs jours de traitement et la fréquence des rechutes. Nous avons observé des cas qui paraissent opposés à cette théorie.

Comme nous l'avons fait remarquer par ailleurs, il ne se crée pas de résistance à l'antibiotique, et les germes isolés au cours de ces rechutes présentent, aux erreurs près, des sensibilités équivalentes à celles présentées par les germes incriminés dans la première poussée.

Nous sommes frappé de la facilité avec laquelle on maîtrise ces rechutes avec des doses courantes de chloromycétine. Certaines, cependant, offrent un tableau clinique plus sombre d'emblée que l'affection initiale, mais l'action du médicament demeure aussi efficace, et, dès sa reprise, on observe une action nette sur la courbe thermique.

Ces rechutes surviennent après un temps variable suivant l'arrêt du traitement. Nous en avons observé vingt-neuf jours après. Le nombre des rechutes peut être élevé (Elrami, Benhamou, Banker [4]); mais ces rechutes sont le plus souvent bénignes, exceptionnellement graves.

Nous avons procédé, en vue de lutter contre la fréquence de ces rechutes, à un traitement complémentaire de chloromycétine à la période coïncidant à la plus grande fréquence. Ce traitement, institué à doses filées de 3 puis 2 g. pendant une huitaine de jours, nous a donné par la suite d'excellents résultats et s'est toujours avéré opposé à l'éclosion de nouvelles phases septicémiques.

Nous retiendrons donc pour causes de ces rechutes :

1° une trop brève durée du traitement;

2° une reprise trop précoce de l'alimentation, entraînant

bien souvent une fébricule secondaire, « qui traduirait la guérison incomplète des ulcérations et qui doit faire respecter et même aggraver les règles communes de diététique » (Boquien, Perreau [5]);

3° la néovascularisation des zones nécrotiques intestinales.

III. — ACCIDENTS D'INTOLERANCE DUS A LA CHLOROMYCETINE

Nous devons envisager les accidents d'intolérance présentés par les malades au cours de la thérapeutique par la chloromycétine. Nous les classerons sous trois chefs : les accidents digestifs, cutanéo-muqueux, psychiques. Nous étudierons dans un dernier chapitre la complication majeure attribuée de façon certaine à un usage massif de la drogue (dose dite de charge) : le collapsus cardio-vasculaire.

1° Les accidents digestifs.

La chloromycétine se présente sous forme de capsules. Une de nos malades à déglutition difficile coupa les capsules en vue de les avaler plus facilement. Elle présenta peu après un érythème bucco-pharyngé douloureux. La majorité de nos malades accusent des brûlures gastriques vite calmées par l'eau alcaline. Les accidents digestifs semblent assez fréquents, stomatite sous forme de glossite, cheilite, parfois pharyngite. La langue est souvent dépapillée, lisse et rouge vermillon. Perreau et Bayle [22] signalent, dans près de la moitié des cas, une langue présentant une glossite vernissée avec de petites érosions rappelant la glossite anémique.

Mais notons que ces lésions rétrocèdent après la cessation du médicament et nous semblent rentrer dans le cadre des manifestations d'intolérance.

Ces lésions ne présentent pas une contre-indication à la poursuite du traitement puisqu'elles s'effacent entièrement

quelque temps après son arrêt. La gravité de la maladie est d'un autre poids.

2° Les accidents cutanéo-muqueux.

Ils semblent liés à la toxicité du médicament. Devons-nous, avec Daley, incriminer le groupement nitro benzénique ou une carence vitaminique (Benhamou) ? Ces accidents se manifestent surtout sur le revêtement cutanéo-muqueux situé sur le pourtour des voies d'élimination naturelle de la chloromycétine. Nous avons observé chez nos malades un érythème prurigineux, soit vulvaire, soit périnéo-scrotal.

Le Service de dermatologie de Lyon rapporte que, sur 50 malades, 21 ont présenté des accidents cutanés ou muqueux à type d'œdème ou érythème vulvaire ou scrotal, du prurit anal ou péri-anal, des dermo-épidermites suintantes et plus ou moins étendues et infectées secondairement. L'emploi d'une pommade prophylactique simple leur a permis d'ailleurs d'éviter ou de diminuer une bonne partie des accidents cutanés.

Muller signale des éruptions à type dermoépidermite suintant, très prurigineuses, siégeant surtout sur les régions exposées à la souillure des matières fécales et des urines.

Planson remarque une éruption se produisant sur des zones souillées par des vomissements.

Perreau et Bayle, une réaction kératosique des mains et des pieds suivie d'une desquamation.

La plupart de ces accidents semblent liés à l'élimination de la chloromycétine par les voies naturelles, les simples applications de vaseline protègent les régions les plus souvent atteintes, les lésions les plus fréquentes, dont l'intertrigo (inguino-crural) et la dermite suintante du scrotum.

Nous avons, d'autre part, chez deux de nos malades, institué un traitement par voie rectale. Les suppositoires provoquèrent une rectite douloureuse chez l'un d'eux. Nous avons essayé, par des concentrations élevées de chloromycétine en friction sur la peau, d'obtenir des lésions comparables. Malgré la concentration et la fréquence des appli-

cations, nous n'avons observé qu'une rougeur banale, conséquence de la friction. Peut-être existe-t-il une sensibilité particulière chez certains individus ?

3° Les troubles psychiques.

Abaza et Anghert [1] rapportent des troubles psychiques observés au cours du traitement par la chloromycétine et présentant un tableau d'agitation psychomotrice ayant nécessité une thérapeutique barbiturique intense. Ils rapportent cette forme encéphalitique à la chloromycétine, faisant observer qu'avant l'administration du produit le malade n'était pas prostré, que le tuphos était très discret. Les troubles apparurent trente-six heures après le début du traitement.

El Ramli, El Borolossy rapportent également une certaine apathie mentale.

Perreau et Maurice [23] font remarquer que la chloromycétine donne lieu dans certains cas à des phénomènes encéphalitiques réalisant un tableau de confusion mentale avec onirisme et observent tous les intermédiaires entre la confusion totale avec tremblement et signes généraux extrêmement sévères réalisant un véritable délire aigu et le simple rêve prenant une signification clinique chez un malade qui ne présentait, au cours même de la pyrexie, aucune tendance onirique. Pour eux, l'onirisme prédomine, la confusion est l'exception. Ces rêves peuvent être terrifiants, provoquant des raptus anxieux.

Ces auteurs signalent aussi des hallucinations visuelles diversement colorées, à prédominance de teintes pâles, à proportions harmonieusement conservées. Les dimensions seraient respectées et non réduites à une échelle lilliputienne. Hallucinations autoscopiques. Polymorphisme des thèmes délirants.

Shah et Vaquil avaient déjà attiré l'attention sur les phénomènes d'excitation cérébrale à forme confuso-onirique.

Pour certains, l'administration de la chloromycétine provoque dans près de 17 % des cas l'apparition de troubles neuro-psychiatriques.

Abaza [1] estime que cette encéphalite médicamenteuse doit être isolée de l'encéphalite typhique, son début coïnci-

dant avec la défervescence thermique et guérissant toujours sans séquelles.

Cette encéphalite de la chloromycétine aurait pour ces auteurs une individualité clinique qui la séparerait radicalement des encéphalites typhiques d'origine toxi-infectieuse. Cette individualité lui serait conférée surtout par ses conditions d'apparition. A l'encontre de l'encéphalite typhique, elle apparaît dans les premiers jours du traitement et coïncide avec la chute thermique. Ses manifestations sont en général d'autant plus bruyantes que cette chute a été plus rapide.

Pour ces auteurs, il ne pourrait s'agir d'un phénomène toxique, puisque tous les troubles disparaissent lors de la poursuite du traitement sans diminution des doses.

« Il nous semble logique d'attribuer ces troubles psychiques au brusque déséquilibre créé par l'agression particulièrement efficace de l'antibiotique contre les agents toxi-infectieux, déséquilibre dont la chute thermique n'est qu'un des éléments. La chloromycétine n'aurait donc qu'une responsabilité indirecte par le bouleversement qu'elle détermine en coupant le cours normal de l'évolution de la typhoïde. » (Perreau et Maurice [23].)

Pour nous, nous penserions plus volontiers à une action toxémique par lyse brutale des bacilles d'Eberth ou à une réaction d'Herxheimer. Nous nous rallions ainsi aux théories émises par Mollaret et Reilly [16]. La chute brutale de la température, celle fréquemment signalée de la tension artérielle, nous incitent à penser à une brusque libération de toxines (Vincent) plus qu'à une intolérance médicamenteuse. En effet, chez des sujets sains, les expérimentateurs ont administré des doses de 10 g. par jour pendant plusieurs jours sans jamais observer des phénomènes identiques.

D'autre part, si nous avons constaté ces faits chez nos typhiques avec une fréquence relative en raison de notre abandon rapide des doses dites de charge, nous n'avons pas observé ces faits chez des malades atteints de brucelloses et traités par le même médicament.

IV. — DES ACCIDENTS DUS AUX DOSES DE CHARGE

Deux techniques de posologie peuvent être adoptées dans le traitement des fièvres typhoparatyphoïdiques par la chloromycétine :

1° *la méthode à doses filées*, qui consiste à donner 0,25 g., soit une capsule toutes les deux heures jusqu'à l'obtention de l'apyrexie; puis, celle-ci obtenue, 0,25 g. toutes les trois à quatre heures, sur une période d'une quinzaine de jours;

2° *la méthode à dose de charge*, qui repose sur l'administration d'emblée d'une dose massive de 2 à 8 g. suivant les auteurs, suivie d'une posologie identique à la première méthode.

La médecine se joue des règles fixes. Le jeu peut être parfois dangereux. Nous voudrions mettre un terme à l'usage inconsidéré des doses de charge, qui représentent, dans les cas de typhoïde à germes hautement toxiques, un danger bien souvent mortel.

— Patel, Banker, Modi, relatent trois décès survenus par collapsus cardiaque sur un ensemble de 6 cas à hémoculture positive à l'Eberth traités par une dose de charge de 2 g. Ils décrivent ce fait sous l'expression « vascular failur ». L'un de ces malades mourut dans l'hyperthermie, les autres de collapsus cardio-vasculaire respectivement quarante-huit, vingt-huit et quarante heures après le début du traitement, les doses administrées ayant atteint un total de 8 g., 5 g. 5 et 6 g.

— Galpine, commentant le mémoire de Patel, pense qu'il faut incriminer soit une lyse importante et subite des bacilles d'Eberth, qui libérerait une dose massive d'endotoxine microbienne, soit une réaction d'Herxheimer.

Les recherches de laboratoire, cependant, ne mettent pas en évidence cette action bactériolytique de la chloromycétine sur les bacilles typhiques. Seule l'action bactériostatique peut être mise en évidence. Ensemençant, en boîte de Petri,

sur gélose, des bacilles typhiques en vue de la recherche de la zone d'inhibition déterminée par la chloromycétine déposée dans un cylindre ou sur un disque (Heatley), nous n'avons pas observé sous le microscope d'action lytique de l'antibiotique sur les bacilles prélevés aux confins de la zone d'inhibition. Une étude au microscope électronique ne nous a pas montré non plus de modifications appréciables de la morphologie.

Pourtant, les phénomènes observés, les études anatomo-pathologiques, faites par Mollaret et son école, rappellent étroitement ces actions toxémiques déjà décrites par Vincent et exposées dans la première partie.

— Sédaillan [25] rapporte plusieurs cas de mort rapide suivant de près le début du traitement (de 25 à 36 h.). Ces doses administrées restaient dans le cadre d'une posologie considérée comme normale. Toutes ces observations concernaient des malades présentant tous une hémoculture positive et les premiers symptômes cliniques de la fièvre typhoïde. Dans trois cas au moins, remarque Sédaillan, la maladie s'est aggravée brusquement, alors que rien ne permettait de prévoir cette aggravation. La mort est survenue brusquement par collapsus et dans des délais de précocité inhabituels à la fièvre typhoïde.

— Murgatroyd [19] note aussi l'aggravation temporaire des malades avant l'apyrexie et assimile ces accidents aux réactions d'Herxheimer.

— Perreau et Bayle font aussi une description des troubles qui surviennent chez des malades jusque-là calmes au cours du traitement, et font la distinction entre ces manifestations et les phénomènes délirants avec agitation qui font partie du tableau clinique de la fièvre typhoïde grave, et spécialement de ses formes encéphalitiques.

Dans 9 cas que ces auteurs rapportent, ces symptômes délirants sont survenus dans les trois à quatre jours, suivant l'institution du traitement, souvent même à la défervescence thermique, et spécialement en raison de la chute brutale de la température.

Pour interpréter ces faits rapportés par de nombreux cliniciens, deux théories peuvent être avancées :

1° Il peut s'agir d'une dose trop élevée. Les phénomènes observés s'expliquant par une action toxique du produit à forte dose. Les nombreuses recherches effectuées par les laboratoires américains semblent pouvoir éliminer cette possibilité.

2° Il s'agit d'une action lytique de la chloromycétine à une phase de septicémie ou de pullulation microbienne de souches à pouvoir toxique violent.

— Boquien, Hilleriteau, Hervouet [5], qui n'ont pas utilisé la méthode des doses massives initiales de Woodward, n'ont pas observé ces faits.

— Mollaret s'est particulièrement intéressé à cette question. Nous lui devons la première interprétation de ces phénomènes.

Il rapporte dans son étude deux cas hautement significatifs.

Le premier concerne une malade âgée de 14 ans, atteinte d'une fièvre typhoïde d'importance moyenne sans symptomatologie cardio-vasculaire pouvant faire redouter une complication. Cette malade reçut 3 g. le premier jour, 4 g. le lendemain. Mais, par suite d'une erreur, on lui administra 8 g. de chloromycétine. Le lendemain au matin, tableau de collapsus cardio-vasculaire et mort dans l'hypothermie.

Le deuxième fut observé chez une malade atteinte d'une forme sévère, mais présentant un tuphos léger. Le premier jour, 4 g.; le lendemain, le tuphos est plus marqué; l'auscultation révèle un bruit de galop. Le traitement est poursuivi à la même dose quotidienne. La malade meurt quarante-huit heures à peine après le début du traitement.

L'auteur rapporte par ailleurs un cas où l'arrêt du traitement par la chloromycétine amena une amélioration rapide d'un état de collapsus avec état général aggravé, pouls accéléré, tendance au pincement de la différentielle.

La reprise du traitement à doses moindres, effectuée après la disparition de ce tableau alarmant, amena la guérison de la malade.

Faisant état de ces faits, Mollaret conclut :

« Nous croyons devoir mettre l'accent sur les dangers de la dose de charge. Nous n'hésitons pas à proscrire cette première dose massive, sinon chez tous les malades, du moins chez les nourrissons, les enfants et les malades atteints d'une typhoïde sévère évoluant déjà depuis quelques jours. Il convient d'éviter le risque d'une destruction brusquée des germes; un nouvel apport de poison accentuant l'état d'intoxication dans lequel ils étaient déjà plongés. Plus l'infection est grave, plus il faut se garder de la tendance qui eût été naturelle de frapper vite et fort. »

D'après Mollaret [16], qui fit une étude des lésions anatomopathologiques des deux malades mortes de collapsus cardio-vasculaire, les lésions sont les suivantes :

— L'intestin ne présente que peu de lésions, si ce n'est une tuméfaction des glandes de Peyer. Il remarque une hypertrophie et le caractère hémorragique des ganglions mésentériques.

— Les lésions rénales se traduisent par une vasodilatation des glomérules au niveau de la corticale, mais le processus congestif prédomine au niveau de la médullaire.

— La rate présente des lésions hémorragiques avec des sinus distendus à l'extrême.

— Le foie est relativement intact.

— Le cerveau présente un piqueté hémorragique.

Cette observation se rapproche des lésions déjà mises en évidence par Vincent par inoculation à l'animal de toxines microbiennes. L'absence de réaction de défense et l'absence de présence microbienne dans les liquides organiques mettent bien en évidence le rôle de l'endotoxine libérée par la lyse microbienne.

Les exemples rapportés nous font comprendre le danger d'une dose massive de chloromycétine chez des typhiques dont les germes possèdent des toxines particulièrement agressives. La nature toxigène du germe, la phase de pullulation microbienne, seront des contre-indications absolues à l'usage de ces doses massives.

V. — LA CHLOMOMYCETINE ET L'IMMUNITE

Il nous paraît logique de revoir le mécanisme de l'immunité avant d'envisager les répercussions de la chloromycétine sur son développement au cours de l'infection.

Mécanisme de l'immunité.

Nous devrons l'étudier :

1° en tant que processus anatomo-pathologique et morphologique;

2° au point de vue humoral.

Pour lutter contre les différentes maladies, l'organisme va entrer en jeu par phagocytose. L'appareil phagocytaire comprenant :

— des cellules mobiles : lymphocytes (peu actifs), monocytes, polynucléaires (très actifs);

— des cellules migratrices.

Les cellules fixes du tissu conjonctif proviennent du système réticulo-endothélial ou cellules mobiles fixées secondairement :

— microphages (polynucléaires);
— macrophages (monocytes, plasmocytes).

Il existe une synergie fonctionnelle entre ces éléments cellulaires et les facteurs humoraux dans lesquels on a décelé des opsonines susceptibles de favoriser la diapédèse des microphages.

— Au point de vue humoral : les résultats furent obtenus par l'étude des animaux vaccinés. Il y a apparition de nouvelles protéines, ou éléments étrangers : ce sont les anticorps. Le point de vue humoral sera le conflit antigène — anticorps, substance même de l'immunité. Pouvoirs antitoxiques, bactériolytiques, opsoniques, sont les termes désignant le potentiel de réaction.

Mais seuls certains produits chimiques seront des antigènes, car :

1° l'antigène doit être étranger à l'organisme qu'il doit attaquer;

2° l'antigène doit être un albuminoïde (quoique certains protides comme la gélatine ne sont pas des antigènes). Le pouvoir serait-il dû aux glucoses aromatiques ?

Le microbe agira aussi par endotoxines et toxines.

Chez les bactéries Gram —, deux sortes d'antigènes :

1° thermostable somatique;
2° thermolabile flagellaire.

Lyse microbienne.

Cette action sera due :

1° à une substance thermostable ou sensibilisatrice, c'est une bactériolysine;

2° à une substance très labile détruite par vieillissement et chauffage. Cette substance est nécessaire à l'action bactéricide : c'est l'aléxine ou complément.

Pouvoir opsonique.

C'est la propriété des sérums à préparer les bactéries à subir la phagocytose. Cette phagocytose existe naturellement, mais peut être activée par les opsonines. L'index opsonique s'élève au cours des maladies infectieuses. Les anticorps sont fournis par l'action de la combinaison des antigènes aux globulines. Le sérum G est d'origine extra-hépatique et proviendrait des lymphocytes.

Nous pouvons définir l'immunité comme l'état réfractaire naturel ou acquis, passager ou durable, aux microbes ou à leurs toxines.

L'immunité naturelle est la propriété d'un individu, d'une race constituée par la résistance spontanée d'un organisme à un pouvoir pathogène. Elle varie suivant les espèces, les races, l'individu, l'âge, le sexe.

Les facteurs externes . le froid, la chaleur, l'intoxication, les traumatismes, le surmenage, pourront faire varier cette immunité naturelle.

Elle serait essentiellement d'ordre cellulaire, mais d'autres facteurs semblent intervenir dans sa genèse.

— Pouvoir bactéricide du sérum : dans le sérum se développe, au cours de l'infection, de façon progressive, un pouvoir bactéricide et bactériolytique de plus en plus marqué à l'égard du germe infectant, de même que la présence d'opsonines.

— L'immunité acquise sera conférée par l'infection microbienne, par la vaccination.

— L'immunité héréditaire s'observe chez les nourrissons, mais n'excède guère la fin de la première année.

L'immunité pose, dans le cas des infections typhoparatyphoïdiques, des problèmes très délicats. Si les germes en cause dans ces infections sont aujourd'hui bien connus du point de vue bactérien, le mécanisme de leur action dans l'organisme, la pathogénie de l'infection, restent encore obscurs en bien des points. De ce fait, l'immunité de ces infections ne repose pas encore sur des bases très sûres. Et pourtant, elle a donné naissance à une méthode d'immunisation prophylactique qui a fait ses preuves.

Quant aux théories de Besredka et de d'Hérelle, sans être négligeables, elles nous semblent bien secondaires.

On a souvent tendance à confondre le taux agglutinatif et le phénomène de l'immunité; or, le séro-diagnostic ne représente qu'une simple réaction d'infection et ne présage en rien du devenir ultérieur du sujet. C'est là un point très important, car il pose la question des rechutes au cours de la maladie. Une de nos observations montre l'apparition d'une rechute avec hémoculture positive au quarante-quatrième jour de la maladie, après vingt-quatre jours d'apyrexie. Même en tenant compte des théories anatomo-pathologiques permettant de l'expliquer, cet exemple prouve l'impossibilité du sérum à s'opposer à l'invasion microbienne, à la pullulation microbienne, et montre par là la faiblesse du mécanisme bactéricide de l'organisme.

D'ailleurs, Mollaret n'ira-t-il pas jusqu'à dire : « Il est logique de redouter qu'une action aussi rapide de l'antibiotique ne comporte comme rançon un développement moindre de l'immunité. » L'avenir nous renseignera sur ce point.

VI. — L'INTERET PROPHYLACTIQUE DE L'AGGLUTINATION Vi

La plupart des laboratoires pratiquent actuellement le sérodiagnostic qualitatif de Félix par la recherche séparée des agglutinines H et O et celle des agglutinines Vi.

Pour cela on utilise les souches 901 H et O de Félix et la souche Vi I de Typhosus 441-65 de Bhatnagar. Nous savons en effet que trois sortes d'antigènes furent isolés du bacille typhique :

— Un antigène H, flagellaire, spécifique de l'espèce et de nature protéïque, thermolabile et dépourvu de toxicité;

— Un antigène Vi
— Un antigène O

} tous les deux endocellulaires, complexes phosphoglucido-lipido-polypeptidiques, thermostables, toxiques, vaccinants.

Les avis semblent partagés en ce qui concerne les agglutinines Vi : d'apparition précoce pour les uns, tardive pour les autres, elles présenteraient un intérêt pronostique certain. Ces agglutinines seraient la signature pour presque tous de la présence dans l'organisme de bacilles typhiques vivants.

Si la présence des agglutinines O est d'apparition précoce, existant presque toujours dès la fin du premier septénaire dans le sang des typhiques, celle des agglutinines H semble à ce moment beaucoup plus rare.

En ce qui concerne les agglutinines Vi, certains auteurs ont voulu leur attribuer un intérêt diagnostique. Or elles apparaissent non pas au début des affections typho-paratyphoïdiques, mais bien plus tard, le plus souvent à la période de défervescence.

Les seuls cas dans lesquels cet intérêt pourrait s'accroître sont ceux des vaccinés puisque la présence d'agglutinines Vi

signe celle de germes vivants dans l'organisme. Ces vaccinés peuvent d'ailleurs être des porteurs de germes.

Quant à l'intérêt pronostique mis en avant par certains, Bhatnagar en particulier, il nous apparaît bien douteux. Une statistique prouve en effet que dans les formes typhoïdes à terminaison fatale, le nombre de celles ayant montré une agglutination Vi est de loin inférieur à celles qui en furent dépourvues.

A la période d'état, il semble donc difficile d'accorder à l'agglutination Vi une valeur pronostique relative à l'évolution de la maladie.

Pour Montestruc [17], de l'Institut Pasteur de la Martinique, plus important apparaît l'intérêt prophylactique de la présence d'agglutinines Vi dans le sérum. Nous savons que le dépistage des porteurs de germes, par la méthode de sérologie, était jusqu'alors plein d'aléas, qu'il s'agisse de la recherche des opsonines ou de la réaction de déviation du complément.

Montestruc souligne que les travaux de Félix ont montré la haute signification de l'agglutination Vi, l'utilité de leur recherche et affirme : « Tout individu présentant dans son sérum des agglutinines Vi, même à un taux faible, peut être considéré comme porteur de bacilles typhiques vivants. »

Notons cependant que les recéleurs de bacilles ne sont pas à priori des excréteurs de bacilles. Nous avons vu que les voies biliaires et la vésicule constituaient des repaires anatomiques offrant un excellent refuge aux germes typhoïdiques en raison de la légère diffusibilité de la chloromycétine dans la bile (auteurs américains). La présence des agglutinines Vi, même à des taux faibles (jusqu'à 1/25), permettrait pour Montestruc le dépistage de ces porteurs. Dans un mémoire paru aux archives de l'Institut Pasteur de la Martinique, Montestruc déclare :

« L'intérêt prophylactique de l'agglutination Vi du bacille typhique nous semble grand pour la détection des porteurs de germes, qu'il s'agisse de convalescents dont l'exéat d'isolement pourra dépendre de la présence ou de l'absence des agglutinines Vi dans le sérum sanguin, qu'il s'agisse de porteurs sains qui, une fois identifiés, pourront être traités utilement. »

Or, depuis l'avènement de la chloromycétine, le pourcentage des recéleurs de germes en période de convalescence est passé de 100 à 20. L'antibiotique abrège en effet dans les mêmes proportions la durée de l'évolution de la maladie et la durée du temps pendant lequel le malade reste porteur de germes (faible proportion des coprocultures positives). Pour Montestruc et Blache, le nombre des porteurs de germes convalescents, vérifiés par la réaction d'agglutination Vi, est bien inférieur à celui qui était enregistré avant l'entrée dans la thérapeutique antityphoïdique de ce nouvel agent de la mycothérapie.

Benhamou, d'Alger, a préparé des sérums par injection aux lapins de souches Vi presque pures et a noté une amélioration certaine dans quelques cas particulièrement graves. Une question doit être approfondie : comment agit le sérum anti Vi ?

Vonderweidt et Mme Alexandrovicicius [35] ont traité par la chloromycétine un certain nombre de porteurs de germes paratyphoïdiques B âgés de moins de 2 ans. Ils ont obtenu d'excellents résultats.

VII. — LES GLOBULINES CO^2

La thèse de Léonardon nous montre l'intérêt des globulines CO^2 tirées du sérum de convalescents, leur rôle efficace par atténuation chez le lapin de doses léthales d'endotoxine typhique.

Un cobaye de 350 g., inoculé avec deux doses léthales d'endotoxine, survit quand on lui injecte, vingt-quatre heures avant, une dose de 2,5 cc. (soit 25 cc. de sérum) de CO^2 globulines titrant 1/5.120 — préparées suivant la technique de Zermatti. Elles comprennent les fractions bêta et gamma, identifiées à l'électrophorèse et contiennent les agglutinines, les précipitines, les opsonines, la sensibilisatrice et neutralisent *in vitro* la toxine, sans posséder toutefois une valeur bactéricide vis-à-vis des germes typhoparatyphoïdes.

On les a employées depuis deux ans avec un bénéfice certain.

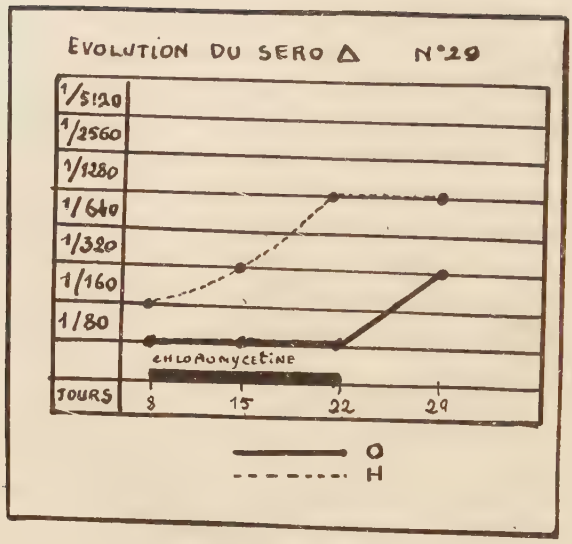

FIG. 9.

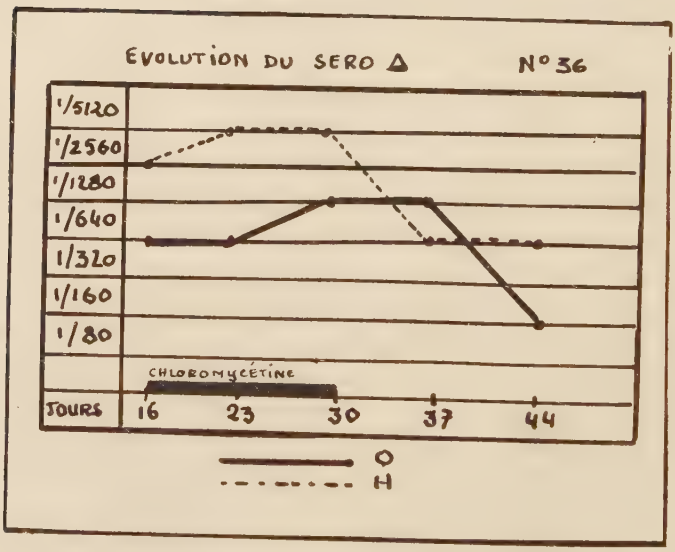

FIG. 10.

Schémas des agglutinines O et H au cours de l'évolution de deux cas de fièvre typhoïde (Eberth) traités par la chloromycétine.

VIII. — LE SERO-DIAGNOSTIC

Nous avons suivi certains de nos malades d'une manière systématique, en pratiquant tous les sept jours la recherche qualitative de Félix des agglutinines H et O. La chloromycétine ne paraît pas déterminer une gêne ou une baisse du taux agglutinatif. Le séro-diagnostic ne représente qu'une réaction d'infection, et nous ne pouvons lui attribuer une valeur plus grande. Il demeure toutefois d'un intérêt réel après la période septicémique, quoique les milieux de cultures actuels nous permettent une plus grande assurance d'isoler les germes par coprocultures.

Ci-contre deux courbes montrant l'évolution, en cours de traitement et après l'arrêt de l'antibiotique, des agglutinines H et O.

IX. — EPIDEMIOLOGIE. DIETETIQUE. POSOLOGIE

Epidémiologie.

Le Vi-phage-testing. — La valeur de nos isolements et identifications des germes de type Salmonella peut nous permettre le plus souvent de remonter à la source même de la contagion et d'arrêter rapidement une épidémie à son début par de simples mesures d'hygiène. Le pouvoir incontestable de la chloromycétine dans le traitement des fièvres typho-paratyphoïdiques ne doit pas nous faire oublier la nécessité des enquêtes épidémiologiques.

Après les travaux de Nicolle et Jude sur le Vi-phage-testing en vue de l'identification du germe à l'origine des contaminations, le docteur Renoux [26] nous montre l'intérêt présenté par l'appartenance du même type bactériophagique des souches isolées dans une même localité pour affirmer la source commune de la contamination.

Cette méthode est assez peu connue en France. Elle représente, selon le Docteur Renoux, un véritable fil d'Ariane, qui

permet souvent à l'épidémiologiste de suivre une piste en éclairant son enquête et le mène à l'origine des cas, rendant ainsi possible l'application de mesures efficaces.

Diététique.

Une question importante est celle de la diététique pendant et après le traitement par la chloromycétine.

— Un régime liquide sera bien entendu de règle pendant la période fébrile jusqu'à la défervescence.

— La reprise alimentaire doit observer les mêmes règles qu'autrefois. Les règles devront même être renforcées, et il ne faudra pas se laisser apitoyer par la faim souvent impérieuse de ces malades, rapidement euphoriques et réclamant une alimentation substantielle.

Posologie.

La posologie classique utilisée habituellement est de 0,05 g. par kilo de poids et par jour, soit 3 à 4 g. pour un adulte.

En raison de l'élimination rapide du produit, la chloromycétine sera répartie dans les vingt-quatre heures par prises fractionnées, 8 à 12, tout au moins au début de la maladie, afin de maintenir dans le sang une concentration uniforme, mais efficace. Nous avons étudié longuement les inconvénients, voire les dangers, des doses de charge, l'apport massif d'antibiotique provoquant une lyse microbienne. Actuellement, cette modalité d'administraion doit être proscrite de façon absolue, chez les enfants, dans les typhoïdes sévères à germes à pouvoir toxigène élevé.

Ceci nous permettra d'éviter un certain nombre de collapsus attribués sans possibilité d'erreur à une faute de posologie.

Nous adopterons deux techniques :

1° à doses filées;

2° à doses progressives, particulièrement indiquées dans les formes hautement toxiques.

Pour la durée du traitement, nous suivrons les indications

nées des expériences de Smadel. Nous aurons parfois intérêt à pratiquer un traitement complémentaire qui nous a paru n'apporter que des avantages.

Nous pourrons faire appel à l'emploi de suppositoires à la chloromycétine chez les enfants ou dans les cas d'intolérance à formes bucco-pharyngées particulièrement sévères.

Les doses chez l'enfant seront :

— avant un an : 0,125 g. toutes les six ou huit heures;

— après un an : 0,25 g. toutes les six ou huit heures.

Chez le grand enfant ou l'adulte, 0,05 g. par kilo-jour.

X. — VACCINATION

Le malade reste encore dans quelques cas un porteur de germes. La chloromycétine, d'autre part, malgré son efficacité spectaculaire, n'empêche pas toujours les complications. Certaines épidémies présentent encore, du fait de leurs germes, des formes hautement toxiques. Malgré son évolution écourtée, la typhoïde reste préjudiciable sur le plan social, tant au point de vue charge fiscale que perte de travail horaire.

La nécessité de la vaccination demeure, mais nous pouvons, grâce à cet antibiotique, être beaucoup plus larges dans nos contre-indications.

CONCLUSIONS

Nous possédons avec la chloromycétine un médicament d'une valeur incontestable dans le traitement des affections typhoparatyphoïdiques. Nous nous réjouissons que ce produit, distribué parcimonieusement l'année dernière, soit enfin libéré des contraintes et des restrictions apportées à son emploi.

Le spectre antibactérien de cet antibiotique s'étend aussi aux Rickettsies, à certains virus, au bacille de Bordet-Gengou.

Nous avons, dans cette brève revue, essayé de mettre en relief les accidents et les problèmes suscités par son usage. Nous avons pu mettre en valeur que ces accidents semblent davantage dus à des abus ou à des erreurs de posologie plus qu'au produit lui-même, d'une toxicité à peu près nulle à des doses moyennes. Le rôle du laboratoire par l'isolement des germes, le contrôle des concentrations humorales en antibiotique, l'étude des sensibilités du germe vis-à-vis d'antibiotiques à champs d'actions intriqués, par les indications précises qu'il apporte dans la conduite thérapeutique, revêt un rôle de premier plan.

Nous avons amorcé un essai de codification de la posologie, en dégageant toutefois l'idée que le clinicien, aidé du laboratoire, ne peut se plier à des règles fixes, mais doit adapter ses doses à la forme clinique, à la nature d'un germe possédant un pouvoir toxigène plus ou moins actif.

Les dangers d'une dose de charge appliquée sans ces distinctions nous sont apparus et se sont soldés par des accidents souvent mortels.

Les réactions d'intolérance seront combattues par l'emploi d'eau alcaline dans les formes gastriques, par celui de pommades préservatrices dans les formes cutanéo-muqueuses.

Le rôle de la chloromycétine nous apparaît aussi dans le traitement prophylactique des porteurs de germes.

Nous avons signalé l'intérêt de l'association à la chloromycétine de certaines thérapeutiques (auréomycine, sérum anti-Vi) dans des formes graves ou paraissant résistantes à la chloromycétinothérapie.

Pour être efficace et faire disparaître la plupart des complications bien souvent mortelles de la typhoïde, le traitement doit être entrepris rapidement.

La chloromycétine abrège l'évolution de la typhoïde et pose le problème de la réduction des mesures d'isolement prises à l'égard des typhiques.

L'hygiéniste comme le thérapeute doit se réjouir de l'utilisation de la chloromycétine dans le traitement des affections typhoparatyphoïdiques.

Le Président de thèse,
ANDRIEU.

Le Doyen,
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, 7 juillet 1950.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abaza et Anghert. — A propos d'un cas de fièvre typhoïde guérie par la chloro. Intolérance à forme psychique due au médicament. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 28 oct. 1949, **65**, 1181-1183.
2. Andrieu, Monnier. — Du traitement des infections typho-paratyphoïdiques par la chloromycétine. Soc. de M. C. P. de Toulouse, 22 nov. 1949.
3. Bartz. — Isolation and characterization of chloromycetin. *J. A. M. A.*, 3 nov. 1947.
4. Benhamou. — 100 cas de fièvre typhoïde traités par la chloro 219. N° spécial *Sem. des Hôp.*, 22 janv. 1920, **26**.

   — Phlébite typhoïdique tardive traitée rapidement et sans séquelles par l'association chloromycétine-Pelantan. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 18 nov. 1949, **65**, 1257-1260.

   — Les examens ECG au cours des fièvres typhoïdes traitées par la chloromycétine. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 10 nov. 1950, **66**, 173-183.

   — Perforation intestinale typhoïdique guérie sans intervention chirurgicale par l'association chloromycétine, auréomycine. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 10 nov. 1950, **66**, 213-219.

   Benhamou, Destaing, Albou, Sorrel. — *Presse médicale*, 24 sept. 1949, 833-835.
5. Boquien, Hervouet. — Résultat du H par la chloromycétine de 60 fièvres typhoïdes. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 16 déc. 1949, **65**, 1936-1401.
6. Bradley. — Chloromycetin in typhoïd fever. *The Lancet*, 21 mai 1949, 1, 869.
7. Chabbert et Sureau. — La chloromycétine, taux de sensibilité des germes, titrage dans les humeurs. *Annales de biologie clinique*, avril 1950.

8. Claisse, Crosnier. — Perforation intestinale au cours d'une fièvre typhoïde traitée par la chloromycétine guérie par l'association de pénicilline et de streptomycine. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 131-50, **66**, 75-76.
9. Douglas. — Typhoïd fever treated with chloromycetin. *The Lancet*, 16 juill. 1949, 1, 105.
10. Foster, Condon. — Traitement de la fièvre typhoïde par la chloromycétine. *J. A. M. A.*, 10 déc. 1949, 141.
11. Grevin-Catala. — Evolution des typhoïdes traitées par la chloro. *Maroc médical*, nov. 1949.
12. Hudson. — Typhoïd infection of arteriovenous aneurysm. *J. A. M. A.*, 6 déc. 1949.
13. Levaditi, Vaisman, Evenet. — Etude expérimentale de l'activité thérapeutique de la chloromycétine dans la fièvre typhoïde. Acad. méd., 20 déc. 1948.
14. Martin, Chabbert, Sureau. — Quelques remarques sur les fièvres typhoïdes traitées par la chloro. *Concours médical*, 4 mars 1950, 646.
15. Mattei. — Traitement de la fièvre typhoïde par la chloromycétine. *Acad. méd.*, 15 nov. 1949, et *P. M.*, 26 nov. 1949.
16. Mollaret, Reilly. — Accidents du traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes par le chloramphénicil. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 27 janv. 1950, **66**, 85-97.
17. Montestruc. — Chloromycétine et sérologie typhoïdique. Arch. de l'I. P. Martinique, janv.-avr. 1950.
18. Muller, Delore. — Le traitement antibiotique des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes. *Sem. méd. de Lyon*, 109.
19. Murgatroyd. — Typhoïd fever treated with cloramphenicol. *Brit. med. Journ.*, 14 mai 1949, 1, 851.
20. Naussac et Boulliat. — *Journ. de méd. de Lyon*, 815.
21. *Naval medical Bulletin*, vol. 49, n° 6.
22. Perreau et Bayle. — Traitement de la fièvre typhoïde par la chloromycétine. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 16 déc. 1949, 65, 1401-1406.
23. Perreau et Maurice. — Les troubles psychiques au cours de la fièvre typhoïde traitée par la chloro. *Sem. des Hôp. de Paris*, 26 mars 1950, **26**, 1060-1062.
24. Picard, Béraud. — 130 cas de fièvre typhoïde traitées par la chloro. *Concours méd.*, 25 mars 1950, 901.
25. Planson. — Le traitement de la fièvre typhoïde para-B du nourrisson et du jeune enfant par la chloromycétine. *Presse médicale*, 26 nov. 1949, 1083-1084.

26. Renoux. — A propos d'une petite épidémie de typhoïde, importance de la caractérisation des types bactério-phagiques du bacille typhique. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 22 avr. 1950.

27. Ravina, Pécher. — Suppuration sousphrénique avant évolué avec un minimum de signes cliniques et consécutive à une para-B apparemment guérie par la chloro. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 13 janv. 1950, 66, 45-47.

28. Scott. — Placental transfer of chloramphenicol. *J. A. M. A.*, avr. 1950.

29. Sedaillan, Maral. — Morts rapides par collapsus après l'institution du traitement à la chloromycétine. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 13 janv. 1950, **66**, 50-54.

30. Sidney Ross, Burke. — Chloramphénicol. *J. A. M. A.*, 29 avr. 1950.

31. Smadel, Woodward. — Relapses in typhoïd treated by chloromycetin. *J. A. M. A.*, 1er avr. 1949, **141**, 129-130.

32. Smith, Dwight, Joslyn. — Chloromycetin, biological studies. *Journ. of Bacteriol.*, mars 1948.

33. Tixier et Eck. — Deux cas de fièvres typhoïdes rapidement guéries par la chloro. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 2 oct. 1949, p. 3020.

34. Volini, Irving Greenspan. — Hemopoietic changes and chloramphenicol. *J. A. M. A.*, 29 avr. 1950.

35. Vonderweidt. — Traitement des porteurs de germes par la chloro. *Sem. méd. des Hôp. de Paris*, 25 févr. 1950.

36. Woodward, Smadel. — Preliminary report on the beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever. *Am. Ind. Med.*, 1948, 29.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 11

PREMIERE PARTIE

I. — La typhoïde. Sa pathogénie 13
II. — La chloromycétine 17

DEUXIEME PARTIE

I. — Traitement de la typhoïde par la chloromycétine 24
II. — Chloromycétine et complications 31
III. — Sensibilité des germes à la chloromycétine 34
IV. — Titrage de chloromycétine dans les solutions 38
V. — Passage placentaire de la chloromycétine 39
VI. — Association d'antibiotiques 41
VII. — Isolement des germes 43
VIII. — Electrophorèse 44

TROISIEME PARTIE

I. — La chloromycétine et ses répercussions hémopoïétiques .. 46
II. — Les rechutes typhoparatyphoïdiques 49
III. — Accidents d'intolérance dus à la chloromycétine 52
IV. — Des accidents dus aux doses de charge 56
V. — Chloromycétine et immunité 60
VI. — L'intérêt prophylactique de l'agglutination Vi 63
VII. — Les globulines CO^2 65
VIII. — Le sérodiagnostic 67
IX. — Epidémiologie, diététique, posologie 67
X. — Vaccination 69

CONCLUSIONS 71

BIBLIOGRAPHIE 73

Dépôt légal effectué en 1950 (3e trimestre).

25326 — IMPRIMERIES DELMAS, Bordeaux (31.0192). — 1950.